

Literaturarbeit
im Rahmen des OC II-B-Praktikums
am Institut für Organische Chemie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
in Frankfurt am Main

Alkaloide von Pfeilgiftfröschen -
Über das Vorkommen, die Wirkmechanismen
und die Synthese verschiedener Alkaloide
der Pfeilgiftfrösche (*Dendrobatiden*)

Stephan Frömmel
Margaretenstraße 8
D - 60489 Frankfurt / M.

“It is unjust that when you have done
all that a serpent should
you gather our poisons one by one
and break them down to your good”

J. R. Kipling (1865-1936, engl. Schriftsteller)

Inhaltsverzeichnis:

VERZEICHNIS VON ABBILDUNGEN, GRAFIKEN UND SCHEMATA	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
GRAFIKVERZEICHNIS	7
SCHEMATAVERZEICHNIS.....	8
EINLEITUNG.....	13
EINLEITUNG.....	13
LITERATURSUCHE.....	14
PFEILGIFTFRÖSCHE	17
HERKUNFT, ENTWICKLUNG UND VERBREITUNG	17
FÄRBUNG UND GIFTIGKEIT	21
GEWINNUNG UND ANALYSE DER ALKALOIDE	23
ALKALOIDTYPEN UND IHRE WIRKMECHANISMEN.....	25
<i>Physiologische Bedeutung von Ca^{2+}, Na^{+} und K^{+} in menschlichen Zellen</i>	26
<i>Batrachotoxin</i>	28
<i>Epibatidin</i>	29
<i>Gephyrotoxin</i>	30
<i>Histrionicotoxin (HTX)</i>	30
<i>Indolizidin</i>	31
<i>Izidine</i>	33
<i>Lehmizidin</i>	34
<i>Piperidin</i>	34
<i>Pumiliotoxin</i>	35
<i>Pyrrolidin</i>	36
<i>Pyrrolizidin</i>	37
<i>Chinolin</i>	37
<i>Chinolizidin</i>	38
<i>Tricyclen</i>	39
HERKUNFT DER ALKALOIDE	41
SYNTHESE DER ALKALOIDE.....	42
<i>Biologische Synthese</i>	42
<i>Chemische Synthese verschiedener Pumiliotoxine</i>	44

Chemische Synthese von Pumiliotoxin C-Derivaten	92
<i>Chemische Synthese der Histrionicotoxine</i>	93
Chemische Synthese der Perhydrohistrionicotoxine	94
Chemische Synthese des Histrionicotoxins	116
SCHLUßBETRACHTUNG	126
VERZEICHNIS VERSCHIEDENER SCHLÜSSELREAKTIONEN	127
<i>ARNDT-EISTERT</i> -REAKTION	127
<i>BAEYER-VILLIGER</i> -OXIDATION	127
<i>BECKMANN</i> -UMLAGERUNG	128
<i>CLAISEN</i> -KONDENSATION	128
<i>CLAISEN</i> -UMLAGERUNG	130
<i>CLAISEN-IRELAND</i> -UMLAGERUNG	131
<i>DIECKMANN</i> -KONDENSATION	132
<i>DIELS-ALDER</i> -REAKTION	132
<i>GRIGNARD</i> -REAKTION	134
<i>GRUBBS</i> -KATALYSE	136
<i>JONES</i> -OXIDATION	138
<i>LEMIEUX-JOHNSON</i> -OXIDATION / <i>LEMIEUX-VON-RUDLOFF</i> -OXIDATION	139
<i>MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY</i> -REDUKTION	140
<i>MICHAEL</i> -ADDITION	141
<i>MITSUNOBU</i> -INVERSION	142
<i>OPPENAUER</i> -OXIDATION	143
<i>PETERSON</i> -OLEFINIERUNG	143
<i>PRILESCHAJEW</i> -REAKTION	144
<i>SWERN</i> -OXIDATION	144
<i>PINAKOL</i> -UMLAGERUNG	145
<i>PUMMERER</i> -UMLAGERUNG	146
<i>WITTIG</i> -REAKTION	147
<i>WITTIG-HORNER</i> -OLEFINIERUNG	147
<i>WOLFF</i> -UMLAGERUNG	148
<i>WOHL-ZIEGLER</i> -HALOGENIERUNG	149
VERZEICHNIS VERWENDETER ABKÜRZUNGEN	151
LITERATURVERZEICHNIS	157

ANLAGE 1	170
TAXONOMISCHE ORDNUNG DER PFEILGIFTFRÖSCHE (<i>DENDROBATIDAE</i>) ^{9,10}	170
ANLAGE 2	175
ALKALOIDE AUS AMPHIBIENHAUT ⁶	175
<i>Batrachotoxine (BTX)</i>	175
<i>Dreiringstrukturen</i>	176
<i>Epibatidine</i>	176
<i>Gephyrotoxine</i>	177
<i>Histrionicotoxine (HTX)</i>	177
<i>Indolizidine</i>	178
<i>Lehmizidine (Lehm)</i>	186
<i>Piperidine</i>	187
<i>Pumiliotoxine (PTX)</i>	188
Weitere Pumiliotoxinderivate	189
Allopumiliotoxin (aPTX)	189
8-Deoxypumiliotoxin.....	190
8-Dehydrodesmethypumiliotoxin.....	190
8-Desmethypumiliotoxin.....	190
Homopumiliotoxin (hPTX)	191
9-Desmethylnhomopumiliotoxin (9-Desmethyl-hPTX).....	191
9-Deoxyhomopumiliotoxin (9-Deoxy-hPTX).....	191
<i>Pyrrolidine</i>	192
<i>Pyrrolizidine</i>	193
<i>Chinoline</i>	194
<i>Chinolizidine</i>	195
<i>Cyclopentaquinolizidine</i>	196
<i>Spiropyrrolizidine</i>	197
<i>Weitere Alkaloidklassen</i>	198

Verzeichnis von Abbildungen, Grafiken und Schemata

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Taxonomische Ordnung der Dendrobatidae ^{9,10}	17
Abbildung 2: Verbreitung von Pfeilgiftfröschen (Dendrobatiden) in Süd- und Mittelamerika ²	19
Abbildung 3: Vorkommen verschiedener Giftarten bei den Dendrobatiden. Verbindungen von links nach rechts: ein Histronicotoxin, ein 3,5-disubstituiertes Indolizidin, ein Batrachotoxin ¹⁸	21
Abbildung 4: Farbvariationen der Erdbeerfrösche (<i>Dendrobates pumilio</i>). Die Bildunterschriften geben das ursprüngliche Habitat der Frösche an. ¹⁹	22
Abbildung 5: Nervenzelle ¹	27
Abbildung 6: Aufbau einer Muskelzelle mit sarkoplasmatischem Retikulum ³¹	27
Abbildung 7: Aufbau einer Nervenzelle mit endoplasmatischem Retikulum ¹	27
Abbildung 8: Batrachotoxine.....	28
Abbildung 9: <i>Epipedobates tricolor</i> ; Pfeilgiftfrosch, in dessen Hautsekret Epibatidin gefunden wurde ⁴²	29
Abbildung 10: Gerüststruktur der Epibatidine	29
Abbildung 11: Gerüststruktur der Gephyrotoxine.....	30
Abbildung 12: <i>Dendrobates histrionicus</i> ²⁹	30
Abbildung 13: Grundgerüst der Histronicotoxine.....	31
Abbildung 14: Grundgerüste der Indolizidine.....	31
Abbildung 15: Vorläufige Strukturen verschiedener Izidin-Derivate	33
Abbildung 16: Grundgerüst der Lehmizidine.....	34
Abbildung 17: Grundgerüste der Pumiliotoxine (PTX)	35
Abbildung 18: Grundgerüste der Allopumiliotoxine (aPTX).....	35
Abbildung 19: weitere Unterklassen der Pumiliotoxine.....	35
Abbildung 20: Grundgerüste der Pyrrolidine	36
Abbildung 21: Grundgerüste der Pyrrolizidine	37
Abbildung 22: Grundgerüste der Pyrrolizidine	37
Abbildung 23: vorläufige Grundgerüststrukturen weiterer Chinoline	38
Abbildung 24: Grundgerüst der 4,6-disubstituierten Chinolizidine	38
Abbildung 25: Grundgerüst der 1,4-disubstituierten Chinolizidine	38

Abbildung 26: Spiropyrrrolizidine.....	39
Abbildung 27: Cyclopentachinolizidine.....	39
Abbildung 28: coccinellinartige Alkaloide.....	39
Abbildung 29: Wirkmechanismen der Batrachotoxine, der Pumiliotoxine B und C, der Histrionicotoxine und des Gephyrotoxins ⁸	40
Abbildung 30: Pumiliotoxine	44
Abbildung 31: Stereodiagramm der absoluten Konfiguration von Pumiliotoxin 251D (8- hydroxy-8-methyl-6-(2'-methylhexyliden)indolizidin) aus experimentell ermittelten Röntgenstrukturdaten. Die schwarze Bindung stellt eine Doppelbindung dar. ⁸¹	49
Abbildung 32: ORTEP-Plot des (+)-PTX 251D (*HCl)	85
Abbildung 33: Histrionicotoxin und Perhydrohistrionicotoxin 283A.....	93
Abbildung 34: Kristallstrukturen der Dinitrile 386 (rechts) und 387 (links) ¹³³	114
Abbildung 35: NOE-Wechselwirkungen im Cycloaddukt 417.....	124
Abbildung 36: NOE-Wechselwirkungen im Cycloaddukt 420.....	124
Abbildung 37: Röntgenstruktur des 1-Azaspiro[5.5]undecan-Ringsystems 421 ¹⁴⁶	125
Abbildung 38: Röntgenstruktur des synthetischen (-)-Histrionicotoxins ¹⁴⁶	125
Abbildung 39: Schrock- und Grubbs-Katalysatoren	136
Abbildung 40: Grubbs-Katalysatoren der 2. Generation.....	136

Grafikverzeichnis

Grafik 1: Auftragung der ausgewerteten Artikel gegen das Erscheinungsjahr	15
Grafik 2: Gliederung der ausgewerteten Artikel nach ihren inhaltlichen Themen; Mehrfachzuordnungen sind möglich.....	16
Grafik 3: Entdeckungsjahre der verschiedenen Dendrobatidenarten ¹⁰	18
Grafik 4: Klassifizierung der chemischen Verbindungen in Hautsekreten von Pfeilgiftfröschen ⁶	25

Schemataverzeichnis

Schema 1: Metabolisierung des PTX 251D bei verschiedenen Dendrobaten-Arten.....	42
Schema 2: Mögliche Biosynthesewege zu den C ₁₉ -HTX- und C ₁₉ -DHQ-Klassen ⁶⁵	43
Schema 3: Übersicht der synthetischen Ansätze der PTX 251D -Synthese.....	46
Schema 4: Übersicht der synthetischen Ansätze zur PTX A -Synthese.....	47
Schema 5: Übersicht der synthetischen Ansätze für das PTX B	48
Schema 6: Retrosynthetischer Ansatz für das bicyclische PTX-Gerüst.....	49
Schema 7: Synthese von Epoxiden aus <i>N</i> -Carbobenzlyoxy- <i>L</i> -prolinmethylester.....	50
Schema 8: Bildung eines bicyclischen Carbamates zur Pumiliotoxin 251D-Synthese.....	50
Schema 9: Bildung des PTX 251D aus dem bicyclischen Carbamat	51
Schema 10: Bildung der bicyclischen Carbamate zur <i>Nor</i> -11-methylpumiliotoxin 237A - Synthese.....	51
Schema 11: Bildung des <i>Nor</i> -11-methylpumiliotoxin 237A aus dem bicyclischen Carbamat	52
Schema 12: Bildung der Epoxide zur PTX-Synthese.....	52
Schema 13: Bildung der Carbamate zur PTX 251D -Synthese.....	53
Schema 14: Bildung des PTX 251D aus dem bicyclischen Carbamat	53
Schema 15: Bildung von Alkinolen aus einem Nitril.....	54
Schema 16: Bildung des (Benzyloxy-3-methylpent-1-ynyl)trimethylsilans	55
Schema 17: Bildung des Ylids zur Einführung der PTX B -Seitenkette.....	55
Schema 18: Bildung des Carbamats zur PTX B -Synthese	56
Schema 19: Erste Totalsynthese des Pumiliotoxins B	56
Schema 20: Syntheseschritte zum Silylalkin zur PTX A -Synthese	57
Schema 21: Erste Totalsynthese des Pumiliotoxins A	58
Schema 22: Reduktive Iminiumion-Alkin-Cyclisierung zur PTX-Gerüstsynthese	59
Schema 23: Synthese des <i>NOR</i> -11-methylpumiliotoxins 237A (8) über eine reduktive Iminiumion-Alkin-Cyclisierung	59
Schema 24: Synthese des Pumiliotoxins A (10) über eine reduktive Iminiumion-Alkin- Cyclisierung.....	60
Schema 25: Bildung von Pyrrolidinacrylate über eine allen-basierende elektrophil vermittelte Cyclisierung.....	61
Schema 26: Aufbau von 8-Hydroxyindolizinonen aus einem Pyrrolidinacrylat.....	61
Schema 27: Umsetzung von 8-Hydroxyindolizinon zu PTX 251D	62
Schema 28: Bildung eines bicyclischen Lactons zur PTX-Synthese	63

Schema 29: Aufbau des PTX-Gerüsts durch <i>Beckmann</i> -Umlagerung eines bicyclischen Lactons.....	64
Schema 30: Synthese des NOR-11-methylpumiliotoxins 237A mittels einer iodid-vermittelten Iminiumion-Alkin-Cyclisierung	65
Schema 31: Aufbau der Seitenkette des Pumiliotoxins A	66
Schema 32: Synthese des 3,6-Dimethyl-7-(benzyloxy)-5-nonen-1-in zur Einführung der PTX A -Seitenkette	66
Schema 33: Synthese des Pumiliotoxins A mittels einer iodid-vermittelten Iminiumion-Alkin-Cyclisierung.....	67
Schema 34: Synthese des Pumiliotoxins B mittels einer iodid-vermittelten Iminiumion-Alkin-Cyclisierung.....	69
Schema 35: Versuche zur Cyclisierung mit verschiedenen Reagenzien	70
Schema 36: Umsetzung des <i>N</i> -(Benzyloxycarbonyl)- <i>L</i> -prolinmethylesters zu Epoxiden	70
Schema 37: Synthese des PTX 251D aus einem Alkinol und einem Epoxid des Prolins.....	71
Schema 38: Bildung des PTX-Gerüstsystems zur Synthese des PTX B	72
Schema 39: Bildung des PTX B aus Ethyl- <i>L</i> -Lactat und dem PTX-Gerüstsysteem mit Aldehyd-Seitenkette	73
Schema 40: Synthese des PTX A	74
Schema 41: Synthese eines perfluorierten PTX-Derivats	75
Schema 42: Darstellung des Ketons aus einem Prolinmethylester mit dem <i>Tebbe</i> -Reagenz ..	75
Schema 43: Darstellung des Ketons aus einem Aldehyd mittels <i>Grignard</i> -Reaktion und <i>Jones</i> -Oxidation.....	76
Schema 44: Darstellung eines Schlüssel-Lactams durch Addition eines Titaniumhomoenolates an ein Prolin-Derivat	76
Schema 45: Retrosynthetischer Ansatz zur Lactam-Synthese mittels vinyloger <i>Mannich</i> -Reaktion.....	77
Schema 46: Synthese von Pyrrolidinylfuranonen aus Pyrrolidinon.....	77
Schema 47: Bildung des <i>Fox</i> -Lactams zur PTX-Synthese aus Pyrrolidinylfuranon.....	78
Schema 48: Synthese des Pumiliotoxins 225F	79
Schema 49: Synthese des Pumiliotoxins A aus dem geschützten PTX 225F	80
Schema 50: Synthese des Pumiliotoxins 251D aus <i>L</i> -Prolin über das <i>Fox</i> -Lactam.....	81
Schema 51: Aufbau des PTX-Gerüstsystems über eine <i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung und ein <i>N</i> -Acylaziridiniumsalz.....	82
Schema 52: Aufbau eines PTX-Gerüsts	83

Schema 54: Aufbau einer PTX-Seitenkette an das Gerüstsystem.....	84
Schema 53: Reduktion eines funktionalisierten Lactams zum PTX 251D	84
Schema 55: Mögliche Umsetzungen eines Hydroxylactams mit Base	85
Schema 56: Synthese eines Vinyljodids zur Einführung der Seitenkettenfunktionalität des PTX A	86
Schema 57: Entfernung der Silylschutzgruppe zur PTX A -Synthese	87
Schema 58: Synthese eines Vinyljodids zur Einführung der Seitenkettenfunktionalität des PTX B	87
Schema 59: Synthese des Pumiliotoxins B aus dem PTX-Gerüstsystem und einem Vinyljodid	88
Schema 60: Synthese des Pumiliotoxins 251D ausgehend von Prolinester und Methylhexanol	89
Schema 61: Synthesen verschiedener PTX 251D -Derivate	90
Schema 62: Synthese des PTX-Gerüsts mittels einer Methathese-Reaktion.....	91
Schema 63: Übersicht der synthetischen Ansätze der Perhydrohistrionicotoxin-Synthese	94
Schema 64: Erste Synthese des Perhydrohistrionicotoxins 283A durch <i>Corey</i> et al.	96
Schema 65: Synthese des (±)-Perhydrohistrionicotoxins 283A durch <i>Kishi</i> et al.....	97
Schema 66: Synthese des (±)-Perhydrohistrionicotoxins 283A durch <i>Kishi</i> et al.....	97
Schema 67: Zweite Synthese des Perhydrohistrionicotoxins 283A durch <i>Corey</i> et al.	98
Schema 68: Synthese des Spiroktons über eine α -Acyliminiumion initiierte Olefincyclisierung	99
Schema 69: Synthese des Perhydrohistrionicotoxins ausgehend von Spirolactamformiatester 278	100
Schema 70: Synthese von Spirogerüsten über Organo-Eisen-Komplexe	100
Schema 71: Gerüstsynthese über eine Diels-Alder-Reaktion.....	101
Schema 72: Synthese des Spiroktons 259 zur weiteren Umsetzung zum perhydro-HTX... 102	
Schema 73: Synthese des (-)-perhydro-HTXs ausgehend vom <i>Kishi</i> -Lactam 259	103
Schema 74: Totalsynthese des Perhydrohistrionicotoxins ausgehend von einem Triketon... 104	
Schema 75: Pd(0)-katalysierte Synthese des depentylperhydro-HTXs.....	105
Schema 76: Synthese des Perhydrohistrionicotoxins ausgehend von Naphthalin	106
Schema 77: Synthese des Depentylperhydro-HTXs ausgehend von 3-Ethoxycyclohex-2-enon	106
Schema 78: Synthese des Depentylperhydro-HTXs ausgehend von 3-Ethoxycyclohex-2-enone.....	107

Schema 79: HTX-Gerüstsynthese über eine intramolekulare Photocyclisierung	108
Schema 80: Übergangszustand der intramolekularen Photocyclisierung.....	109
Schema 81: HTX-Gerüstsynthese durch radikalische Cyclisierung.....	109
Schema 82: HTX-Gerüstsynthese über eine Tandem- <i>Michael</i> -Addition-Nitron- Cyclisierungssequenz	110
Schema 83: Pinakol-Umlagerung-En-Reaktion zur HTX-Gerüstsynthese	111
Schema 84: Reaktion des Pinakol-Umlagerung-En-Reaktion-Produkts zum HTX-Gerüst I.	111
Schema 85: Reaktion des Pinakol-Umlagerung-En-Reaktion-Produkts zum HTX-Gerüst II	112
Schema 86: Reaktion des Pinakol-Umlagerung-En-Reaktion-Produkts zum HTX-Gerüst III	112
Schema 87: Bidirektionale Synthese des Perhydrohistrionicotoxins I.....	113
Schema 88: Bidirektionale Synthese des Perhydrohistrionicotoxins II.....	114
Schema 89: Bidirektionale Synthese des Perhydrohistrionicotoxins III	115
Schema 90: Übersicht der synthetischen Ansätze der Histrionicotoxin-Synthese	116
Schema 91: Erste Synthese des Histrionicotoxins I	117
Schema 92: Erste Synthese des Histrionicotoxins II	118
Schema 93: Betrachtungen zur Einführung acetylenischer Seitenketten in Spirogerüste des HTXs I	118
Schema 94: Betrachtungen zur Einführung acetylenischer Seitenketten in Spirogerüste des HTXs II.....	119
Schema 95: Erste stereochemisch reine Synthese des (-)-Histrionicotoxins.....	120
Schema 96: Synthese des (-)-Histrionicotoxins durch eine Cyclisierungs-Additions-Tandem- Reaktion.....	122
Schema 97: Modellstudie zur Cyclisierungs-Additions-Tandem-Reaktion I.....	123
Schema 98: Modellstudie zur Cyclisierungs-Additions-Tandem-Reaktion II	123
Schema 99: Modellstudie zur Cyclisierungs-Additions-Tandem-Reaktion III.....	123
Schema 99: Modellstudie zur Cyclisierungs-Additions-Tandem-Reaktion III.....	124
Schema 101: Reaktionsmechanismus der <i>Arndt-Eistert</i> -Homologisierung.....	127
Schema 102: <i>Baeyer-Villiger</i> -Oxidation	127
Schema 103: <i>Beckmann</i> -Umlagerung	128
Schema 104: <i>Claisen</i> -Kondensation.....	129
Schema 105: Cyclische <i>Claisen</i> -Umlagerung	130
Schema 106: <i>Claisen</i> -Umlagerung aliphatischer Verbindungen.....	130
Schema 107: <i>Claisen-Ireland</i> -Umlagerung.....	131

Schema 108: <i>Dieckmann</i> -Kondensation.....	132
Schema 109: <i>Diels-Alder</i> -Reaktion.....	132
Schema 110: Orbitalschema für eine <i>Diels-Alder</i> -Reaktion mit normalen Elektronenbedarf (X = Elektronendonator) und inversem Elektronenbedarf (Y = Elektronenakzeptor).....	133
Schema 111: Übergangszustände bei der <i>Diels-Alder</i> -Reaktion.....	133
Schema 112: <i>Grignard</i> -Reaktion.....	134
Schema 113: Verschiedene Möglichkeiten des Vorliegens von <i>Grignard</i> -Verbindungen	134
Schema 114: Verschiedene mögliche <i>Grignard</i> -Reaktionen	135
Schema 115: Olefinmetathese	136
Schema 116: Reaktionsmechanismus der Olefinmetathese mit <i>Grubbs</i> -Katalysatoren	137
Schema 117: Reaktionsmechanismus der <i>Jones</i> -Oxidation I.....	138
Schema 118: Reaktionsmechanismus der <i>Jones</i> -Oxidation II	139
Schema 119: <i>Lemieux-Johnson</i> -Oxidation und <i>Lemieux-von Rudloff</i> -Oxidation	139
Schema 120: Reaktionsmechanismus der <i>Meerwein-Ponndorf-Verley</i> -Reduktion	140
Schema 121: Reaktionsmechanis der <i>Michael</i> -Addition.....	141
Schema 122: <i>Mitsunobu</i> -Inversion.....	142
Schema 123: Reaktionsmechanismus der <i>Mitsunobu</i> -Reaktion.....	142
Schema 124: <i>Peterson</i> -Olefinierung	143
Schema 125: Reaktionsmechanismus der <i>Prileschajew</i> -Reaktion.....	144
Schema 126: <i>Swern</i> -Oxidation	144
Schema 127: Mechanismus der <i>Swern</i> -Oxidation.....	145
Schema 128: Pinakol-Umlagerung I.....	146
Schema 129: Pinakol-Umlagerung II	146
Schema 130: <i>Pummerer</i> -Umlagerung	146
Schema 131: Mechanismus der <i>Wittig</i> -Reaktion.....	147
Schema 132: Mechanismus der <i>Wittig-Horner</i> -Olefinierung	147
Schema 133: <i>Wolff</i> -Umlagerung	148
Schema 134: Bruttoreaktion der <i>Wohl-Ziegler</i> -Halogenierung.....	149
Schema 135: Kettenstartreaktion bei der <i>Wohl-Ziegler</i> -Halogenierung	149
Schema 136: Propagationsschritte bei der <i>Wohl-Ziegler</i> -Halogenierung	150

Einleitung

Gifte sind im Tierreich weit verbreitet. Sie dienen meist zu Jagd-, Verteidigungs- und Verdauungszwecken. Die wohl bekanntesten Gifttierarten sind Schlangen, deren Gifte allen drei oben angeführten Zwecken dienen. Schlangengifte müssen, da sie vorrangig der Nahrungsbeschaffung dienen, schnell wirken und das potentielle Opfer an der Flucht hindern. Diese Gifte sind oft prä- oder postsynaptisch wirkende Neurotoxine, die meist aus 60 bis 74 Aminosäuren bestehen. Es sind aber auch cardiotoxische, gewebszerstörende und blutgerinnungsstörende Schlangengifte bekannt. Meist liegen jedoch Substanzgemische vor.²⁻⁴

Bei den Spinnen bestehen die Toxine aus komplexen Enzymgemischen mit cardio- oder neurotoxischen Eigenschaften. Neben diesen Polypeptiden sind noch biogene Amine wie Histamin oder Serotonin bekannt. Aber auch Polyaminamide sind bei Spinnen wie auch bei Skorpionen bekannt. Weitere Bestandteile der Skorpiongifte sind Neurotoxine, die aus 60-70 Aminosäureresten bestehen. Ein Teil dieser Gifte wirkt dabei selektiv auf Säugetiere oder Insekten.²

Die in Deutschland am weitesten verbreiteten Gifttiere dürften die Insekten aus der Familie der Bienen, Wespen und Hornissen sein. Diese Tiere besitzen drei Arten von Giften, die in verschiedenen Zusammensetzungen als Gemisch auftreten. Dazu gehören die biogenen Amine, wie Histamin, Serotonin und Acetylcholin, Peptide, wie Apamin, Melittin und Kinin, sowie Enzyme, wie Phospholipase und Hyaluronidase.²⁻⁴

Aber auch bei marinen Lebewesen treten Gifte auf. So besitzen zum Beispiel Igel- bzw. Kugelfische (Fugu) Tetrodotoxin, das zu den stärksten Nicht-Protein-Giften zählt. Da Fugu in Japan als Delikatesse gilt, treten immer wieder Vergiftungen durch Tetrodotoxin nach dem Genuß dieses Fisches auf.^{2,3}

Weitere Gifte findet man bei den Amphibien. Mit am interessantesten bei den Amphibien dürften dabei die Pfeilgiftfrösche oder Farbfrösche (*Dendrobatiden*) sein, die neben einer meist auffällig bunten Färbung verschiedene giftig wirkende Verbindungen besitzen. Diese nicht eiweißartigen Giftstoffe stellen aufgrund ihrer Struktur und ihrer Eigenschaften seit Mitte des 20. Jahrhunderts ein reichhaltiges Forschungsgebiet dar. Im Rahmen dieser

Literaturarbeit soll nun näher auf die Wirkmechanismen der Alkaloide und die Synthese der Pumilio- und Histrionicotoxine eingegangen werden.^{2,3,5-9}

Literatursuche

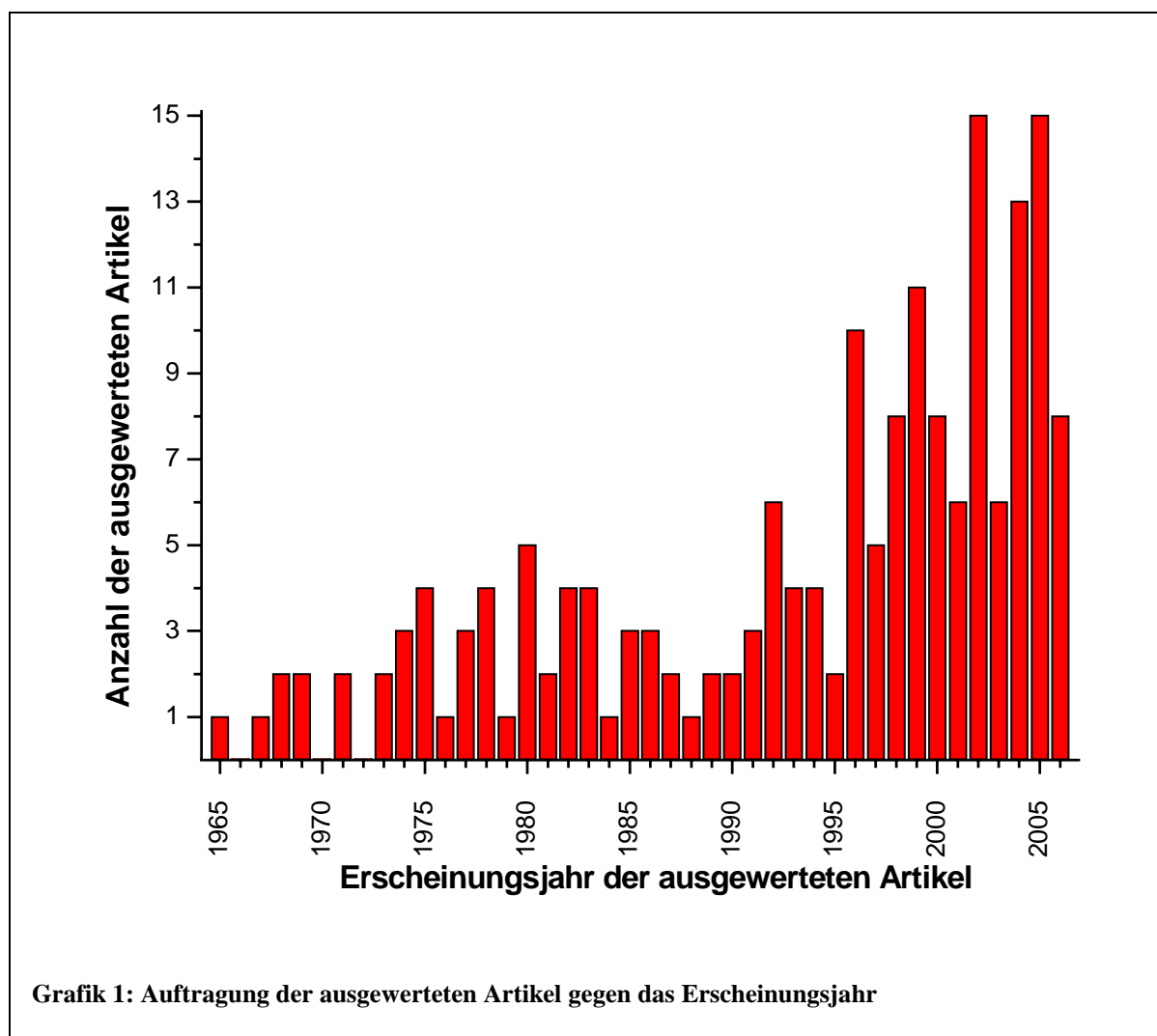
Eine Schlagwortsuche im Internet mit einer gängigen Suchmaschine ergibt circa 67.700 Treffer für „Pfeilgiftfrosch“ und jeweils knapp 400.000 Treffer für die englischen Suchbegriffe „Poison Arrow Frog“ und „Poison Dart Frog“. Die meisten dieser Treffer führen zu Internetauftritten von Terrarianern, Themenforen und auch Händlern. Einige wenige führen auch zu Zoologischen Gärten, Behörden und Forschungseinrichtungen. Eine Sichtung aller Treffer ist aber aufgrund der großen Anzahl nicht möglich.

Die gleiche Suche wurde auch mittels einer wissenschaftlichen Suchmaschine durchgeführt. Für das Schlagwort „Pfeilgiftfrosch“ gab es nur einen Treffer. Bei Nutzung der englischen Bezeichnungen „Poison Dart Frog“ und „Poison Arrow Frog“ ergaben sich fünf bzw. 27 Treffer. Unter dem Suchbegriff „Toxins of Poison Frogs“ ergaben sich 2085 Referenzen in Zeitschriften. Nach Sichtung der Abstracts dieser Referenzen blieben noch 81 Artikel zum gewünschten Thema übrig. Aus diesen Artikeln ist ersichtlich, dass *John William Daly* sich intensiv mit Pfeilgiftfröschen beschäftigt. Aufgrund dieser Erkenntnis wurde noch eine Autorensuche mit einer Schlagwortsuche kombiniert, was zu 77 Artikeln führte.

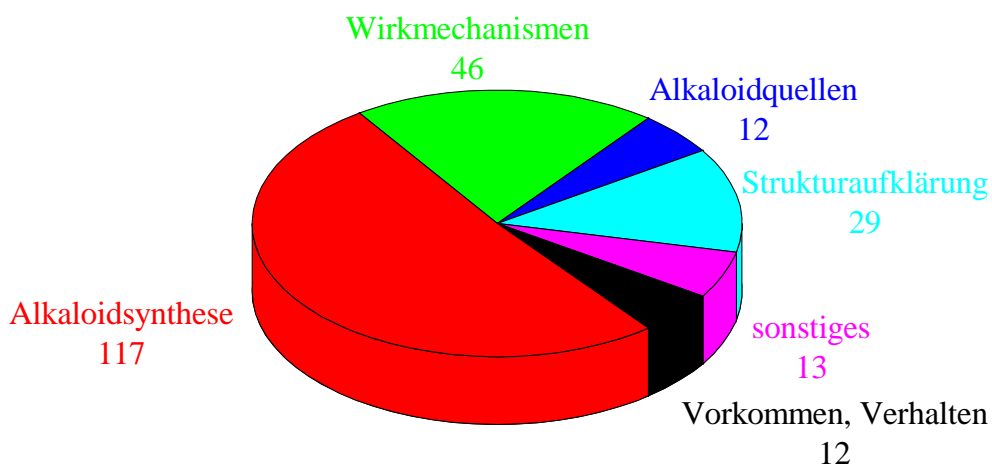
Zur weiteren Spezifizierung wurde noch jeweils eine weitere Suche nach „Synthesis of Pumiliotoxine“ und „Synthesis of Histrionicotoxine“ durchgeführt. Diese Suche führte jeweils zu etwa 100 Artikeln.

Im nächsten Schritt wurde versucht, die so ermittelten Artikel als Volltext zu erhalten, was jedoch nur teilweise gelang, da verschiedene Zeitschriften weder online noch in der Bibliothek vorhanden sind bzw. Zugriff bieten.

In Grafik 1 sind die erhaltenen Artikel mit ihrem Erscheinungsjahr aufgeschlüsselt. Die Artikel aus den 60er und 70er Jahren des 20. Jahrhunderts beschäftigen sich meist mit der Extraktion und Charakterisierung der Substanzen aus den Froschhäuten. Ende der 70er Jahre beginnt das Bestreben, die isolierten Substanzen zu synthetisieren und somit die Strukturen komplett aufzuklären. In der näheren Vergangenheit kommen noch Derivatisierungen sowie Struktur-Wirkmechanismus-Beziehungen hinzu.



Eine Gliederung der erhaltenen Literatur nach Themen ergibt die in Grafik 2 ersichtliche Aufteilung. Es ist erkennbar, dass etwa 50% der Artikel Syntheseaspekte und je etwa 20% der Artikel Wirkmechanismen und Strukturaufklärungen beinhalten.

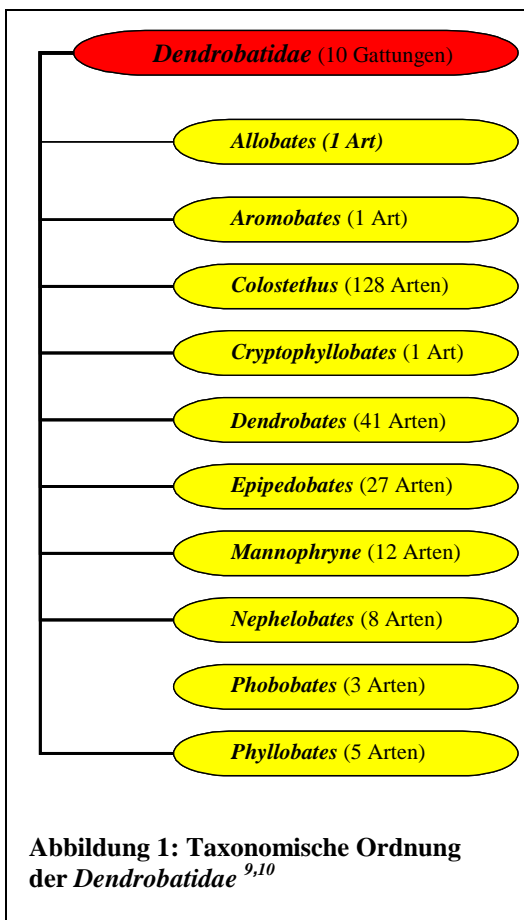


**Grafik 2: Gliederung der ausgewerteten Artikel nach ihren inhaltlichen Themen;
Mehrfachzuordnungen sind möglich**

Pfeilgiftfrösche

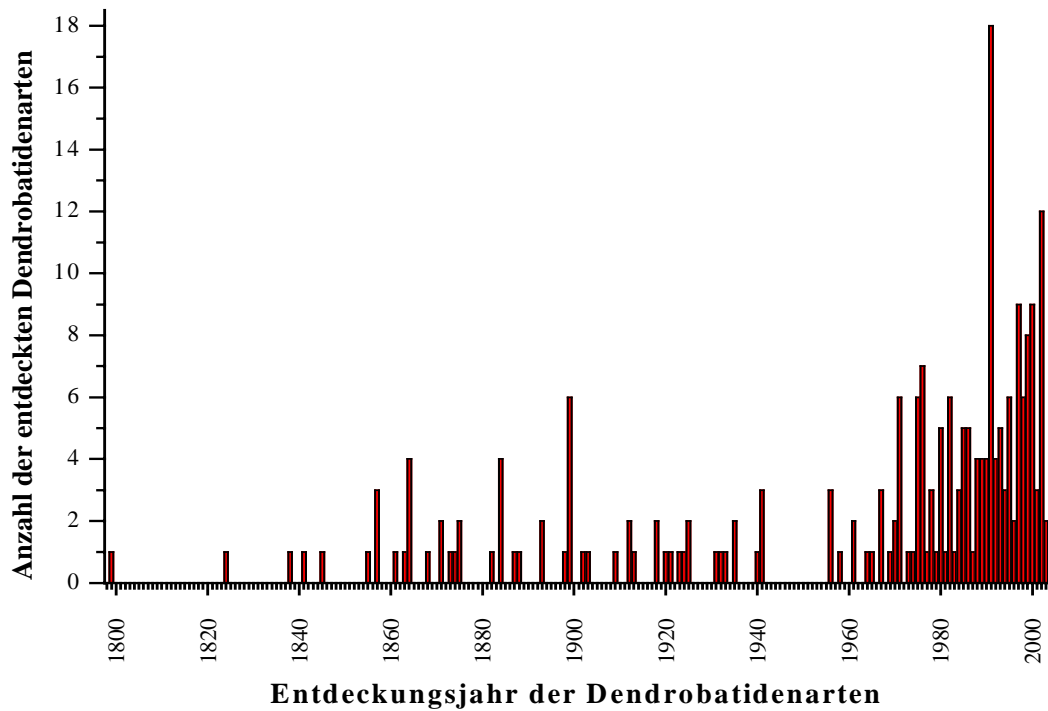
Herkunft, Entwicklung und Verbreitung

Vor etwa 350 Millionen Jahren haben die Amphibien den Weg aus dem Wasser und die Eroberung des Landes begonnen. Dabei haben sie sich vielen Lebensräumen angepasst, blieben jedoch immer in bestimmten Lebensabschnitten auf ihren ursprünglichen Lebensraum Wasser angewiesen. Erst viel später, vor etwa 60 Millionen Jahren (Tertiär), hat sich die



Familie der *Dendrobatiden* mit ihren Gattungen entwickelt. Einzelne Gattungen werden dabei erst auf ein Alter von 5 Millionen Jahren geschätzt, andere auf über 44 Millionen Jahre. Da aufgrund der Lebensräume mit ihren klimatischen Bedingungen keine Fossilien der *Dendrobatiden* gefunden werden können, ist der genaue Gang der Evolution dieser Amphibienfamilie nicht exakt zu klären. Eine umfassende taxonomische Neuordnung dieser kompletten Amphibienfamilie ist nicht erfolgt. Lediglich die einzelnen Gattungen sind im Rahmen verschiedener umfangreicher wissenschaftlicher Arbeiten genauer untersucht worden. 1974 wurde die Gattung *Colostethus* aufgrund ihrer scheinbaren Ungiftigkeit und ihrer unscheinbaren Tarnfärbung von anderen Gattungen abgegrenzt. 1975 wurden für die Gattung *Dendrobates* 33 Arten aufgeführt und

1976 der Gattung *Phyllobates* 28 Arten zugeordnet. Diese Zuordnungen erfolgten auf rein morphologischen Grundlagen. Bereits drei Jahre später wurden alle bis auf fünf Arten, die ursprünglich der Gattung *Phyllobates* zugeordnet waren, aufgrund toxikologischer Untersuchungen der Gattung *Dendrobates* zugeordnet. 1988 erfolgte eine der letzten taxonomischen Neuordnungen, bei der den *Dendrobatiden* sieben Gattungen zugeordnet und die Gattungen *Allobates* und *Phobobates* abgespalten wurden. 1991 erfolgte noch die Entdeckung der einzigen nachtaktiven Art und ihre Zuordnung zur neuen Gattung *Aromobates*. 1991 und 1994 erfolgten dann die Abspaltungen der Gattungen *Mannophryne* und *Nephelobates* von *Colostethus*. Insgesamt sind zurzeit zehn Gattungen mit 227 Arten



Grafik 3: Entdeckungsjahre der verschiedenen Dendrobatidenarten¹⁰

bekannt (Abbildung 1, Anlage 1). Es werden aber weiterhin neue Arten entdeckt werden (Grafik 3), und auch die Bildung weiterer Gattungen ist möglich. Insgesamt ist die momentan existente Systematik der Zuordnungen nach morphologischen oder toxikologischen Kriterien in verschiedenen Bereichen auch nicht unumstritten.^{9,10}

Pfeilgiftfrösche leben ausschließlich in abgegrenzten Gebieten im südlichen Mittelamerika und den nördlichen Regionen Südamerikas (Abbildung 2). Innerhalb dieser Gebiete haben sich die einzelnen Froscharten verschiedensten Lebensräumen angepasst. Sie leben je nach



Gattung und Art auf dem Urwaldboden, wo nur eine geringe Menge Sonnenlicht durch die Vegetation fallen kann, ebenso wie auf den niederen und höheren Vegetationsebenen. Aber auch die Savannenlandschaften dieser Gebiete dienen als Lebensraum. Da die Pfeilgiftfrösche wie alle Amphibien zu den wechselwarmen Tieren gehören, benötigen sie jedoch in allen Habitaten Wasserläufe, eine erhöhte Luftfeuchtigkeit sowie eine Durchschnittstemperatur von 20 bis 25°C. Eine Population von *Dendrobates auratus* auf Hawaii geht auf das Aussetzen dieser Art in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts zurück.^{4,8-15}

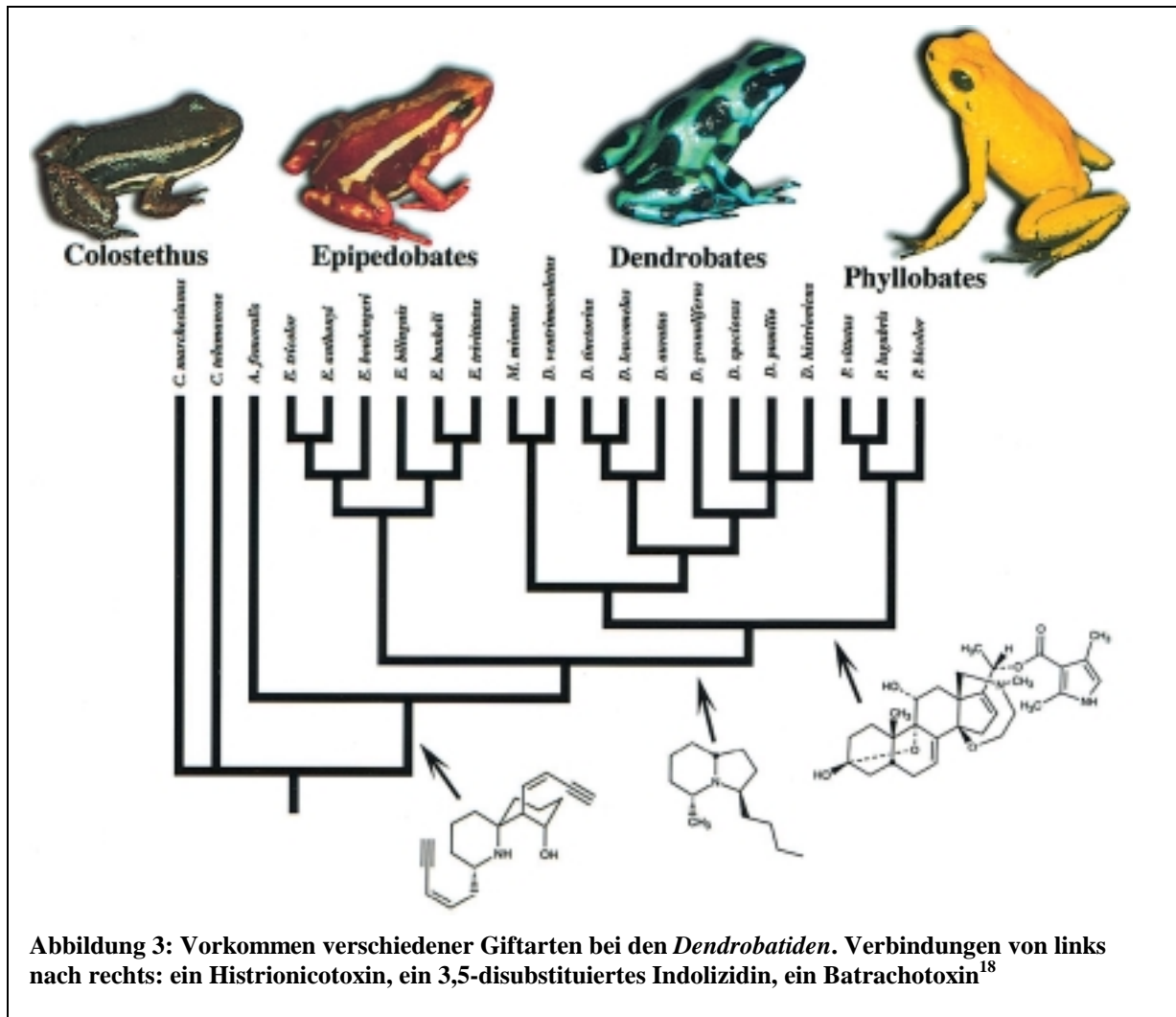
Die erste Erwähnung der Pfeilgiftfrösche stammt von *Captain Charles Stuart Cochrane*, der 1823 bis 1824 Kolumbien erkundete. Dabei traf er bei seiner Anden-Überquerung auf von den Spaniern *rana de veneno* genannte Frösche, die „ungefähr drei Inches lang, auf dem Rücken gelb mit sehr großen, schwarzen Augen“ waren. Weiter heißt es in seinem Buch *Travels in Columbia*: „Diejenigen, die das Gift verwenden, fangen die Frösche in den Wäldern und sperren sie in ein hohles Zuckerrohr, wo die Tiere regelmäßig gefüttert werden, bis Bedarf an ihrem Gift besteht, worauf die Indianer dann eines dieser unglücklichen Reptilien (fälschlich für Amphibien verwendet) herausgreifen und ein spitzes Stück Holz in seinen Schlund hineinstoßen, bis es an einem seiner Hinterbeine wieder herauskommt. Diese Tortur bringt den armen Frosch stark ins Schwitzen, besonders auf dem Rücken, der sich mit einem weißen Schaum überzieht: Dies ist das wirkungsvollste Gift, das der Frosch zu produzieren mag, und dahinein tauchen die Indianer die Spitzen ihrer Pfeile, die ihre tödliche Wirkung ein ganzes Jahr behalten. Später tritt unter dieser weißen Substanz ein gelbes Öl zutage, das sorgfältig abgeschabt wird und seine tödliche Wirkung für vier bis sechs Monate behält – je nach Güte

des Frosches, wie die Eingeborenen sagen. Auf diese Weise lässt sich von einem einzigen Frosch genügend Gift für etwa 50 Pfeile gewinnen.“

Diese Beobachtungen wurden zwar in den nächsten mehr als 100 Jahren mehrfach durch andere Forschungsreisende bestätigt, eine Bestimmung der Froschart und eine Analyse des Giftes erfolgte aber nicht. Erst 1934 bzw. 1955 erhielt der schwedische Anthropologe S. Henry Wassén von zwei Gruppen Chocó-Indianern Pfeilgiftfrösche, die zuerst als *Dendrobates tinctorius*, später als *Phyllobates aurotaenia* und *Phyllobates bicolor* identifiziert wurden. Von einer weiteren, sehr weit südlich isoliert lebenden Gruppe Chocó-Indianern erhielt er noch einige mit Froschsekret präparierte Pfeile. Die zugehörigen Frösche fingen Charles W. Myers, John W. Daly und Borys Malkin erst Anfang der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts und nannten sie aufgrund ihrer enormen Giftigkeit *Phyllobates terribilis* (der Schreckliche). Bei dieser Froschart genügt es schon, zur Präparation die Pfeilspitzen über den Rücken des lebenden Frosches zu streichen, um eine ausreichende Giftmenge aufzubringen. *Phyllobates terribilis* besitzt mindestens zwanzigmal mehr Gift als seine Verwandten und gilt damit als das giftigste Landtier der Erde.^{8,16,17}

Färbung und Giftigkeit

Pfeilgiftfrösche zeigen ein weites Spektrum an Färbungen. Diese Färbungen sind wichtig für die Erkennbarkeit der Dendrobatiden, da die Frösche mit Ausnahme einer Gattung tagaktiv sind. Schon 1983 stellten *Myers* und *Daly* fest, dass viele unterschiedliche Färbungen nicht



nur artenübergreifend, sondern auch innerhalb der gleichen Art auftreten können.^{8,14,15} Diese auffälligen Färbungen dienen sowohl zur erhöhten Erkennbarkeit als auch zur Abschreckung von Fressfeinden und Räubern, wie es auch bei einheimischen giftigen Tierarten wie dem Feuersalamander bekannt ist.^{2,19} *Summers* und *Clought* verglichen 2001 die Giftigkeit von verschiedenen Pfeilgiftfroschgattungen mit den bei ihnen im Hautsekret vorgefundenen Toxinen (Abbildung 3). Des Weiteren ließen sie die Kontraste der Färbung verschiedener Pfeilgiftfrösche einerseits von menschlichen Beobachtern, andererseits mittels eines Computerprogramms bewerten. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass für den Menschen auffällige Farbgebungen dies ebenso für Vögel sind. Die Kontraststärke der Färbungen korreliert dabei gut mit der Giftigkeit der beobachteten Froscharten. Dabei

wurden sowohl die Giftigkeit der einzelnen Substanzen wie auch die im Froschsekret vorhandene Giftmenge berücksichtigt.¹⁸ 2003 stellte *Summers* fest, dass die Ausbildung von Warnfärbung und Giftigkeit sich parallel entwickelt haben müssen. Weitere Forschungen könnten an der Gattung *Colostethus* durchgeführt werden, da innerhalb dieser Gattung Froscharten mit geringer aber auch solche mit erhöhter Giftigkeit bekannt sind.^{18,20}

Siddiqi et al führten Untersuchungen an Erdbeerfröschen (*Dendrobates pumilio*), die eine große Farbvielfalt zeigen, durch (Abbildung 4). Sie betrachteten dabei nicht nur die

artenübergreifene
Erkennbarkeit der
verschieden
gefärbten Frösche
sondern auch die
Signalwirkung der
Färbung innerhalb
der eigenen Art.
Es zeigte sich,
dass weibliche
Frösche bevorzugt
Männchen mit
gleicher oder sehr
ähnlicher
Farbgebung zur
Paarung
favorisieren. Die
Untersuchungen
der Färbungen



Abbildung 4: Farbvariationen der Erdbeerfrösche (*Dendrobates pumilio*). Die Bildunterschriften geben das ursprüngliche Habitat der Frösche an.¹⁹

erfolgte unter verschiedenen Lichtverhältnissen und auch vor diversen Hintergründen, die den natürlichen Umgebungen entsprechen. Alle untersuchten Frösche besaßen dabei mindestens eine auffällige Signalfarbe, die sich signifikant vom Hintergrund unterschied und die noch durch verschiedene Muster und Flecken zusätzlich hervorgehoben wurde. Die Signalwirkung gegenüber der eigenen Art geht dabei hauptsächlich von der Färbung der Froschunter- bzw. Vorderseite aus, während die Signalwirkung gegenüber Fressfeinden von der Froschoberseite ausgeht. Die Sichtbarkeit und die Wiedererkennung der ausgebildeten Färbungen ist sehr gut innerhalb der Art wie auch gegenüber potentieller Fressfeinde.¹⁹ Die neuesten Ergebnisse in

dieser Thematik stammen von *Darst* et al., die in Experimenten mit verschiedenen Froscharten und Hühnern die Wirkung der Froschfärbung untersuchten. Dabei stellten sie fest, dass Froscharten mit hoher Toxizität und unauffälliger Färbung (*Epipedobates parvulus*) ebenso gut vor Feinden geschützt sind wie solche mit auffälligerer Farbgebung und geringerer Toxizität (*Epipedobates bilineatus*). Froscharten mit unauffälliger Färbung und geringerer Toxizität (*Epipedobates hahneli*) sind stärker gefährdet, angegriffen und gefressen zu werden.²¹ Weniger giftige Froscharten erhalten durch Imitation giftiger Arten einen gewissen Schutz vor Angriffen.²²

Gewinnung und Analyse der Alkaloide

Die traditionelle Gewinnung der Alkaloide zur Verwendung als Pfeilgift erfolgt durch Tötung oder Reizung der Frösche. Dabei sondern diese, wie schon von *Cochrane*, *Myers* und *Daly* beschrieben, ein Sekret aus granulären Hautdrüsen ab, in das die Spitzen der Blasrohrpfeile getaucht werden. Nach Trocknung der Pfeilspitzen über dem Feuer oder an der Luft können diese verwendet werden.^{8,17,23}

Diese Art der Substanzgewinnung ist jedoch nicht für die wissenschaftliche Auswertung anwendbar. Hierzu wurden verschiedene andere Methoden entwickelt. Die erste Methode war das Sammeln und Häuten von Fröschen, und die Extraktion der Häute mit verschiedenen Lösemitteln. Eine weitere Methode stellt die Injektion von Noradrenalin dar, die auch Sekretion initiiert. Ein Nachteil dieser beiden Methoden ist die Schädigung bzw. Tötung der Frösche. Zur Gewinnung von Alkaloiden im mg-Bereich sind dabei Tausende von Froschhäuten, notwendig, was aufgrund von Natur- und Tierschutzgesetzen, die eine Tötung bzw. Ausfuhr von Wildfängen nur noch stark eingeschränkt ermöglichen, problematisch ist. Zwei weitere Methoden beruhen auf dem Prinzip der Stimulation der Hautdrüsen durch elektrische Reizung der Hautoberfläche (surface electrical stimulation, SES) oder transcutane Stimulierung (transcutaneous amphibian stimulation, TAS). Vorteil dieser beiden Methoden ist die Möglichkeit, im Abstand von zwei bis vier Wochen mehrfach Hautsekretproben zu erhalten. Jedoch sind diese beiden Stimulationsmethoden nicht bei allen Fröschen anwendbar.

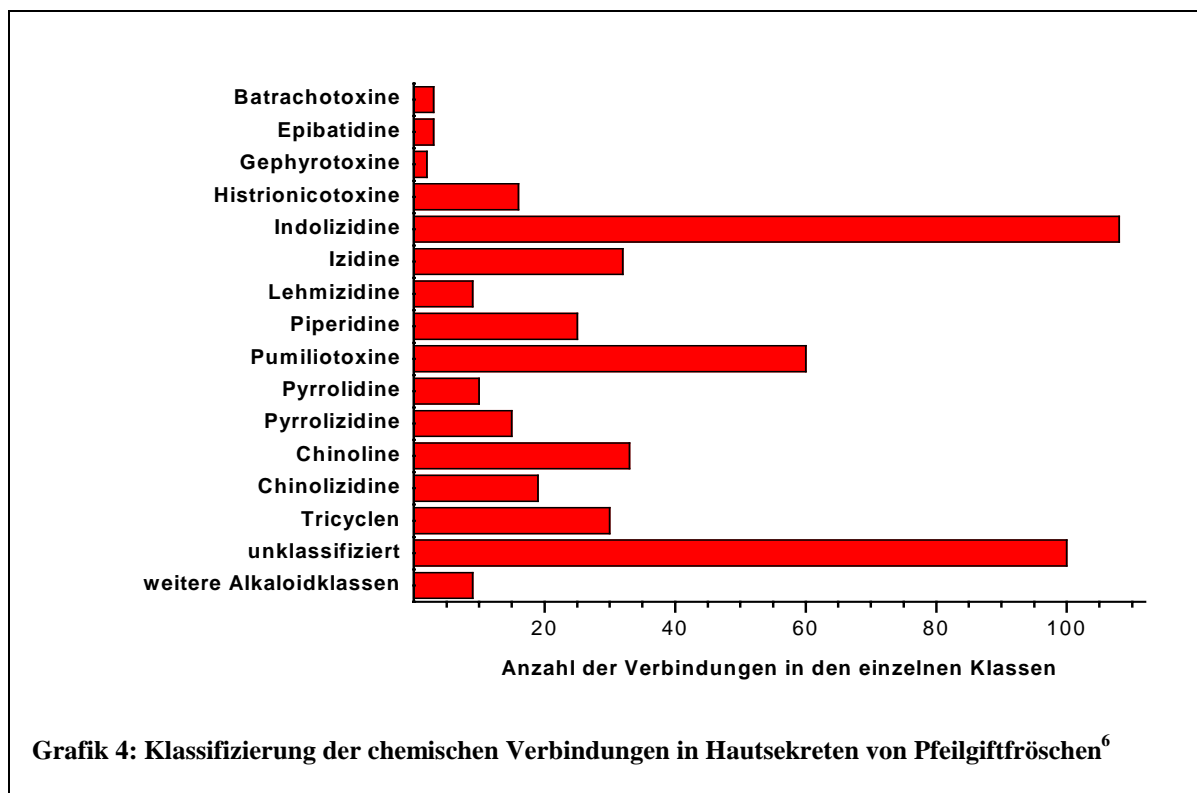
Die Auftrennung der einzelnen Alkaloide in den Hautextrakten erfolgte zuerst durch Dünnschichtchromatographie und mit an Gaschromatographen gekoppelte Massenspektrometer (GC-MS). Zur Benennung der aus Amphibienhaut extrahierten Substanzen werden diese seit 1978 mit dem Wert ihrer Molekülmasse und, wenn notwendig,

mit einem Buchstabenzusatz versehen. Meist war jedoch eine Strukturaufklärung mit den oben angeführten Verfahren nicht sicher möglich. Mit verbesserter Technik der Kernresonanzspektroskopie übernahm diese eine dominierende Rolle in der Strukturaufklärung. Aber auch Kristallstrukturuntersuchungen lieferten Erkenntnisse zu Verbindungen unklarer Strukturen.^{4,6,14,15,24-26}

Die Klassifizierung und Strukturaufklärung der einzelnen Alkaloide stellt immer noch eine große Herausforderung dar, da die einzelnen Verbindungen nur in geringen Mengen in den Hautsekreten der Frösche vorhanden sind. Ein weiteres Problem ist die Tatsache, dass nicht bekannt ist, wie die einzelnen Verbindungen in die Haut der Tiere gelangen. Wildfänge zeigen Giftigkeit, während Nachzuchten und längere Zeit in Gefangenschaft gehaltene Frösche ihre Giftwirkung mit der Zeit verlieren. Seit 1984 ist die „Convention on International Trade in Endangered Species (CITES)“ in Kraft, die auf ihrer Liste alle Dendrobatiden-Arten führt und so eine Genehmigung zum Fang und der Tötung von Pfeilgiftfröschen zu wissenschaftlichen wie auch kommerziellen Zwecken nahezu ausschließt. Hautsekrete von wild lebenden Tieren sind somit nicht mehr in ausreichender Menge zu erhalten. Endgültige Klarheit über eine vermutete Struktur ist aber auch heute fast nur durch Vergleich mit chemisch synthetisierten Verbindungen möglich, deren Analysenergebnisse mit denen von archivierten Verbindungen, die aus Hautextrakten stammten, verglichen werden.^{2,5,6,8,9,14,15,17,24,26-30}

Alkaloidtypen und ihre Wirkmechanismen

Die Alkaloide der Pfeilgiftfrösche (*Dendrobatiden*) stellen einen reichhaltigen Pool verschiedener chemischer Verbindungen dar (Graphik 4). Zurzeit sind mehr als 800 verschiedene Verbindungen von Amphibien bekannt. Davon kommen knapp 500 Verbindungen bei den Pfeilgiftfröschen vor.



Die Indolizidine stellen dabei mit 108 Verbindungen die größte Klasse dar, gefolgt von den Verbindungen, die aufgrund nicht aufgeklärter Struktur keiner Klasse zuzuordnen sind. Danach folgen die Pumiliotoxine und mit großem Abstand die Chinoline, Izidine, Tricyclen, Piperidine, Chinolizidine, Histrionicotoxine, Pyrrolizidine und Pyrrolidine. Mit weniger als zehn Verbindungen pro Klasse sind die Lehmizidine, Batrachotoxine, Epibatidine und Gephyrotoxine vertreten.^{6,14,15,27} Die einzelnen Alkaloide mit den bekannten bzw. vorläufig publizierten Strukturen sind in Anlage 2 aufgeführt.

Physiologische Bedeutung von Ca^{2+} , Na^+ und K^+ in menschlichen Zellen

Calcium-, Natrium- und Kaliumionen besitzen im menschlichen Körper ein weites und differenziertes Wirk- und Anwendungsspektrum. Ca^{2+} ist unter anderem ein wichtiger Botenstoff für die Übermittlung von Hormonantworten. Generell ist es notwendig für die Sekretion von Vesikeln, die zum Beispiel Neurotransmitter enthalten. Des Weiteren reguliert es in vielen Fällen die K^+ -Leitfähigkeit, indem eine erhöhte zytostolische Ca^{2+} -Aktivität die K^+ -Kanäle öffnet. Weitere calciumvermittelte Prozesse werden durch Komplexe mit Proteinen, die ihre Struktur durch die Einlagerung von Ca^{2+} -Ionen verändern, ausgelöst. Muskelkontraktionen werden durch eine erhöhte Ca^{2+} -Konzentration im Sarkoplasma ausgelöst. Die dazu benötigten Ionen werden entweder aus einem intrazellulären Speicher (sarkoplasmatisches / endoplasmatisches Retikulum) oder aus dem Extrazellulärraum durch Ca^{2+} -Ionenkanäle aufgenommen (Abbildung 6, Abbildung 7). Der Calciumtransport erfolgt dabei aufgrund des vorliegenden Konzentrationsgefälles. Nachdem die benötigte Muskelanspannung erreicht ist, schließen sich die Kanäle wieder. Zur Erschlaffung des Muskels müssen die Calciumionen wieder aus dem Sarkoplasma entfernt werden, um eine Konzentration von unter 10^{-7} mol/L zu erhalten. Dies geschieht durch zwei Typen energieverbrauchender Calciumionenpumpen. Die Ca^{2+} -ATPasen pumpen Calciumionen gegen einen Konzentrationsgradienten von mehr als drei Zehnerpotenzen zurück in die intrazellulären Speicher oder durch die Zellmembran nach außen. $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Antiporter transportieren ein Calciumion im Austausch gegen drei Natriumionen nach außen. Hier wird die höhere Na^+ -Konzentration zum Transport der Calciumionen gegen das Konzentrationsgefälle ausgenutzt. Eine Erhöhung der sarkoplasmatischen Natriumionenkonzentration hat deshalb auch eine verminderte Leistungsfähigkeit der $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Antiporter zur Folge. In Nervenzellen (Abbildung 5) vorhandene Calciumkanäle und -pumpen funktionieren nach einem ähnlichen Prinzip. Im Unterschied zu den Muskelzellen wird hier aber nicht die Kontraktion sondern eine Reizweiterleitung veranlasst.

In die Zellen von außen durch Kanäle eindiffundierende Na^+ -Ionen sorgen für eine Depolarisierung der Zelle und somit zur Erschlaffung von Muskel- bzw. Reizunterdrückung von Nervenzellen. Diese Kanäle werden nach Erreichen einer bestimmten Ionenkonzentration wieder geschlossen, so dass eine erneute Anregung möglich wird. Aus den Zellen durch Kanäle ausströmende Kaliumionen vermindern die Muskelkontraktionen und schränken die Ausschüttung von signalübertragenden Stoffen ein. Des Weiteren dient der Austausch von Natrium- und Kaliumionen zur Reizübermittlung an den motorischen Endplatten, den Kontaktstellen von Nerven- und Muskelfasern.^{1,31}

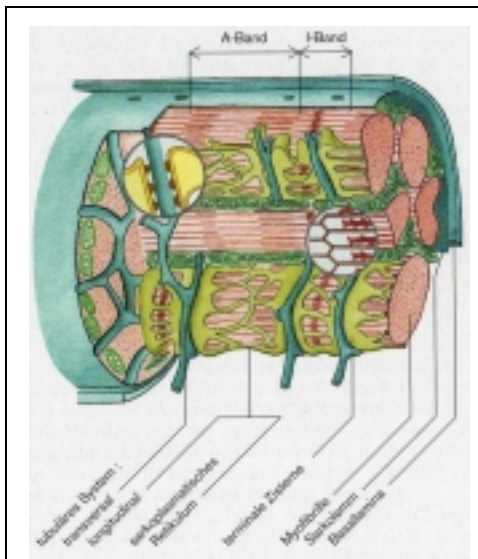


Abbildung 6: Aufbau einer Muskelzelle mit sarkoplasmatischem Retikulum³¹



Abbildung 5: Nervenzelle¹

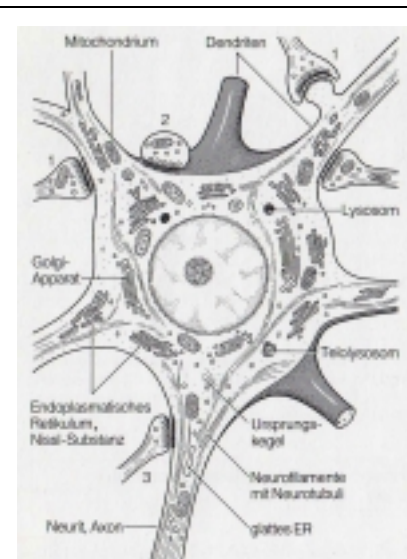
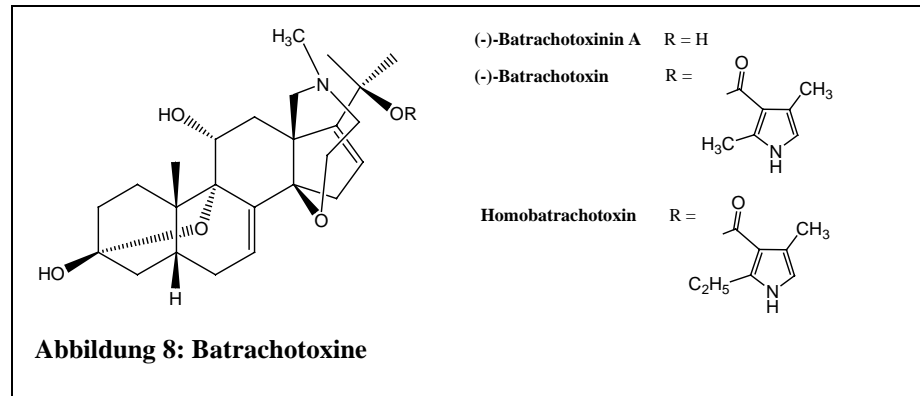


Abbildung 7: Aufbau einer Nervenzelle mit endoplasmatischem Retikulum¹

Batrachotoxin

Die Batrachotoxine (BTX, Abbildung 8) sind 1963 entdeckte Steroid-Alkaloide und stellen mit die stärksten Gifte landlebender Tiere dar. Es sind insgesamt drei Batrachotoxinderivate bekannt;

(-)-Batrachotoxin,
(-)-Batrachotoxinin A
und Homobatrachotoxin. Sie sind bei den Pfeilgiftfröschen nur in drei der fünf Arten der Gattung

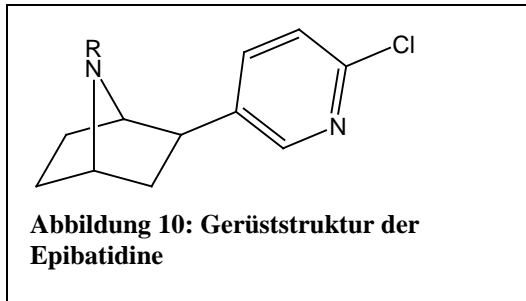


Phyllobates vorhanden. Der giftigste Frosch ist dabei *Phyllobates terribilis*, dessen Haut bis zu 1000 µg dieser Substanzklasse enthält. Die beiden anderen Arten, *Phyllobates bicolor* und *Phyllobates aurotaenia*, speichern zwischen 100 und 200 µg in ihrer Haut. Batrachotoxin und Homobatrachotoxin sind etwa 250mal giftiger als Batrachotoxinin-A oder Strychnin. Für diese beiden giftigeren Derivate beträgt die LD₅₀-Dosis für Mäuse etwa 0,1 µg pro Tier.^{6,32} Die Giftwirkung kann jedoch nur auftreten, wenn die Substanzen inkorporiert werden.³³

1968 erfolgte die Strukturbestimmung von Batrachotoxinin A und seines *O-p*-Brombenzoates mittels der Schweratommethode der Röntgendiffraktometrie.^{34,35} Im folgenden Jahr lösten Tokuyama, Daly und Witkop auf Grundlage der Erkenntnisse zum Batrachotoxinin A die Struktur des Batrachotoxins indem sie aus den gefundenen Fragmenten der massenspektroskopischen Messungen mögliche Zerfallswege interpretierten. Diese Erkenntnisse untermauerten sie durch Daten aus UV- und NMR-Spektren. Zur Isolierung von 11 mg Batrachotoxin, 16 mg Homobatrachotoxin und 7-8 mg Batrachotoxinin A musste die Haut von 5000 Fröschen der Art *Phyllobates aurotaenia* extrahiert werden.³⁶ Die Giftwirkung des Batrachotoxins beruht auf seiner Wirkung auf die spannungsabhängigen Na⁺-Kanäle in den Membranen von Muskel- und Nervenzellen. Diese werden bei Anregung durch einen Nervenreiz geöffnet und anwesendes Batrachotoxin verhindert das Schließen der Kanäle, nachdem die Stimulation beendet ist. Durch unkontrolliertes Einstromen von Na⁺-Ionen erfolgt eine irreversible elektrische Depolarisation. Muskeln und Nerven können keine Impulse mehr empfangen, die zu ihrer Entspannung führen (Abbildung 29). Die Folgen sind Atemlähmung und Herzstillstand. Als Antagonist für Batrachotoxin wirkt Tetrodotoxin, das Gift des Kugelfisches.^{3,3,4,17,30,37-41}

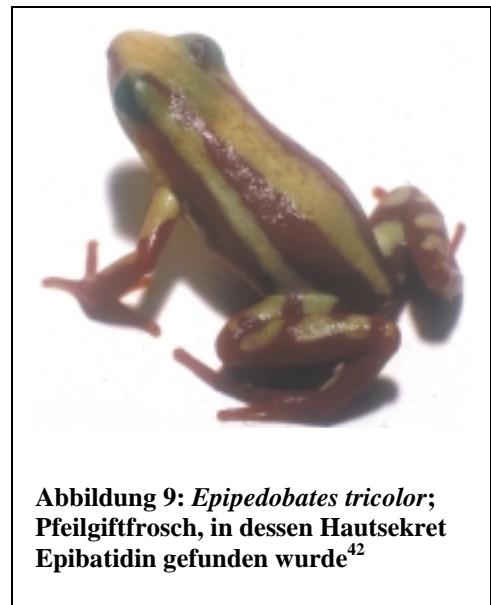
Epibatidin

Epibatidin (Abbildung 10) wurde Ende der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts in dem Hautsekret



des Pfeilgiftfrosches *Epipedobates tricolor* (Abbildung 9) entdeckt. Bei einer Injektion des Stoffes in Mäuse zeigte sich als Reaktion ein Klappen des Schwanzes über den Rücken. Diese Reaktion war schon als Wirkung von Morphin-Alkaloiden bekannt. Ein Vergleich mit Morphinium

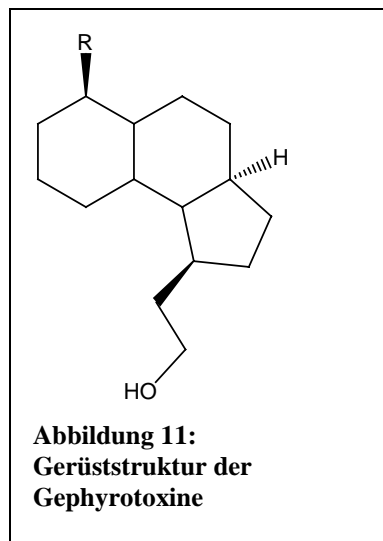
ergab eine 200-fach stärkere Wirkung. Des Weiteren zeigte sich, dass die Wirkung von Epibatidin nicht von opiatischen Antagonisten, die auf Morphine wirken, beeinträchtigt wird. Dies ließ den Schluß auf eine nicht morphinartige Struktur zu. Bis Anfang der 90er Jahre war jedoch die Analytik nicht leistungsfähig genug, um die Struktur aufzuklären. Mittels NMR- und FTIR-Spektroskopie konnten Spande et al. eine Struktur prognostizieren, die wenige Jahre später durch Synthesen von Corey und Baker bestätigt wurde. Die Wirkung von Epibatidinen beruht auf ihrer Bindungsfähigkeit an nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren, die etwa 20mal stärker ist als die des Nikotins. Dabei sind die (+)-Epibatidine etwas potenter als die (-)-Epibatidine. Da Epibatidin als Analgetikum nicht an die gleichen Rezeptoren bindet wie Opiate und Morphine, erfolgt auch keine Abhängigkeit und keine Abschwächung der Wirkung bei längerer Gabe der Substanzen. Aufgrund der



geringen Dosisunterschiede zwischen analgetischer und toxischer Wirkung des natürlichen Epibatidins wurde in den letzten 20 Jahren eine große Zahl von Derivaten getestet, von denen einige eine etwas schwächere Wirkung, dafür aber eine größere Selektivität für bestimmte Rezeptoren zeigen. Die Derivatisierungen erfolgten sowohl am Pyridinsystem wie auch am Bicyclus.^{6,42-45,45-53}

Gephyrotoxin

Die Struktur des tricyclischen Gephyrotoxins (GTX, Abbildung 11) wurde 1977 durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt. Die erste hoch stereoselektive Totalsynthese des (±)-Gephyrotoxins erfolgte 1980 durch *Fujimoto et al.* Gephyrotoxine treten nur in kleinen Mengen in den Hautsekreten von Pfeilgiftfröschen auf und besitzen nur eine geringe Toxizität. Ihre Wirkung beruht auf einer nichtkompetitiven Blockade von nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren von Muskelzellen. Dabei blockieren sie den Austausch von Na^+ - und K^+ -Ionen an der motorischen Endplatte in beide Richtungen. Die Blockade dieser Kanalprotein/Rezeptorkomplexe hindert das freigesetzte Acetylcholin daran, die Kontraktion der Muskelzelle auszulösen (Abbildung 29).^{6,8,54,55}



Histrionicotoxin (HTX)

Die 1971 von *Daly und Myers* entdeckten Histrionicotoxine sind bei der sehr variablen Froschart *Dendrobates histrionicus* (Abbildung 12) die am stärksten vertretenen Alkaloide. Aber auch bei anderen *Dendrobatiden*-Arten kommt diese Verbindungsklasse in relevanten Mengen vor.^{14,15} Die 16 bei den *Dendrobatiden* vorkommenden Histrionicotoxine sind Azaspiroundekanole mit zwei zumeist acetylischen und/oder allenischen Kohlenwasserstoffresten in 2,6-Position (Abbildung 13). Die Struktur der Hydrochloride des Histrionicotoxins **283A** wurde 1971 durch *Daly et al.* mittels Röntgendiffraktometrie bestimmt.⁵⁶ Die Strukturaufklärung weiterer HTX-Derivate folgte 1974 und 1977.^{54,57} Die Histrionicotoxine wirken auf die Ionenkanäle der äußeren Membranen sowohl in Muskel- wie auch in Nervenzellen. Sie unterbinden dort den Ausstrom von K^+ -Ionen durch die Kaliumkanäle, was bei Muskelzellen die Kontraktion fördert und bei



Nervenzellen die Ausschüttung von signalübertragenden Stoffen verlängert. Desweiteren

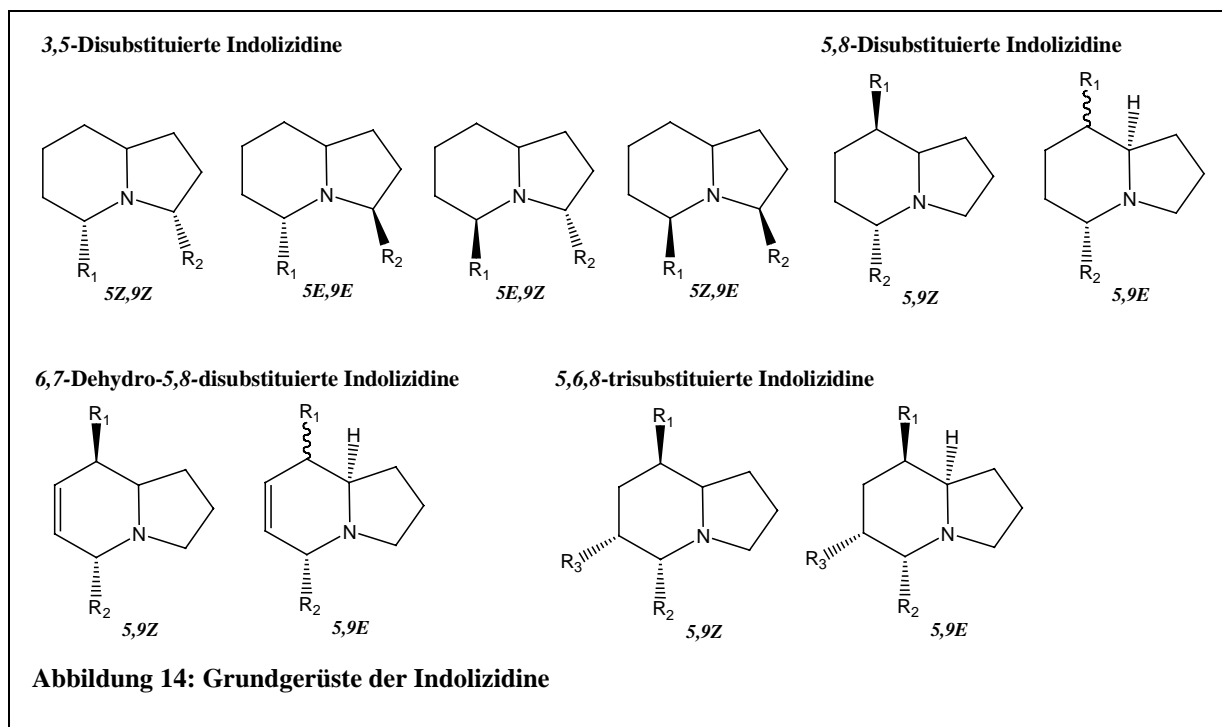


wirken sie wie GTX auf die nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren von Muskelzellen. Dort blockieren sie den Austausch von Na^+ - und K^+ -Ionen an der motorischen Endplatte in beide Richtungen. Diese Blockade der Kanalprotein/Rezeptor-Komplexe durch die Histrionicotoxine verhindert die Anlagerung des von Nervenfasern ausgeschütteten Acetylcholins und somit die Kontraktion der

Muskelzelle (Abbildung 29). Entscheidend für die Wirkung der Histrionicotoxine ist die Art der beiden Seitenketten. Die Toxizität der Histrionicotoxine liegt dabei aber weit unter der der Batrachotoxine. Eine Injektion von 1000 μg dieses Toxins in eine Maus sind noch nicht tödlich.^{3,6,8,54,56-59}

Indolizidin

Die Indolizidine stellen mit über 100 verschiedenen Verbindungen die größte Klasse der in *Dendrobatiden* gefundenen Alkaloide dar (Abbildung 14). Diese Klasse lässt sich noch in vier Untergruppen unterteilen, die 3,5- und 5,8-disubstituierten sowie die 6,7-dehydro-5,8-



disubstituierten und die 5,6,8-trisubstituierten Indolizidine. Jede Untergruppe kann dabei noch in verschiedenen stereochemischen Modifikationen vorliegen (Abbildung 14).

Die 3,5-disubstituierten Indolizidine wurden schon 1978 entdeckt und die erste Struktur bestimmt. Es sind jedoch noch nicht alle Strukturen bestätigt. Sie kommen in Hautextrakten auch nur in geringen Mengen oder Spuren vor. Toxizitätsdaten für diese Untergruppe sind kaum bekannt. Für die Verbindung **239CD** ist eine Dosis von 200µg pro Maus noch nicht tödlich. Diese Indolizidine wirken durch nichtkompetitive Blockierung der nikotinischen Rezeptoren.

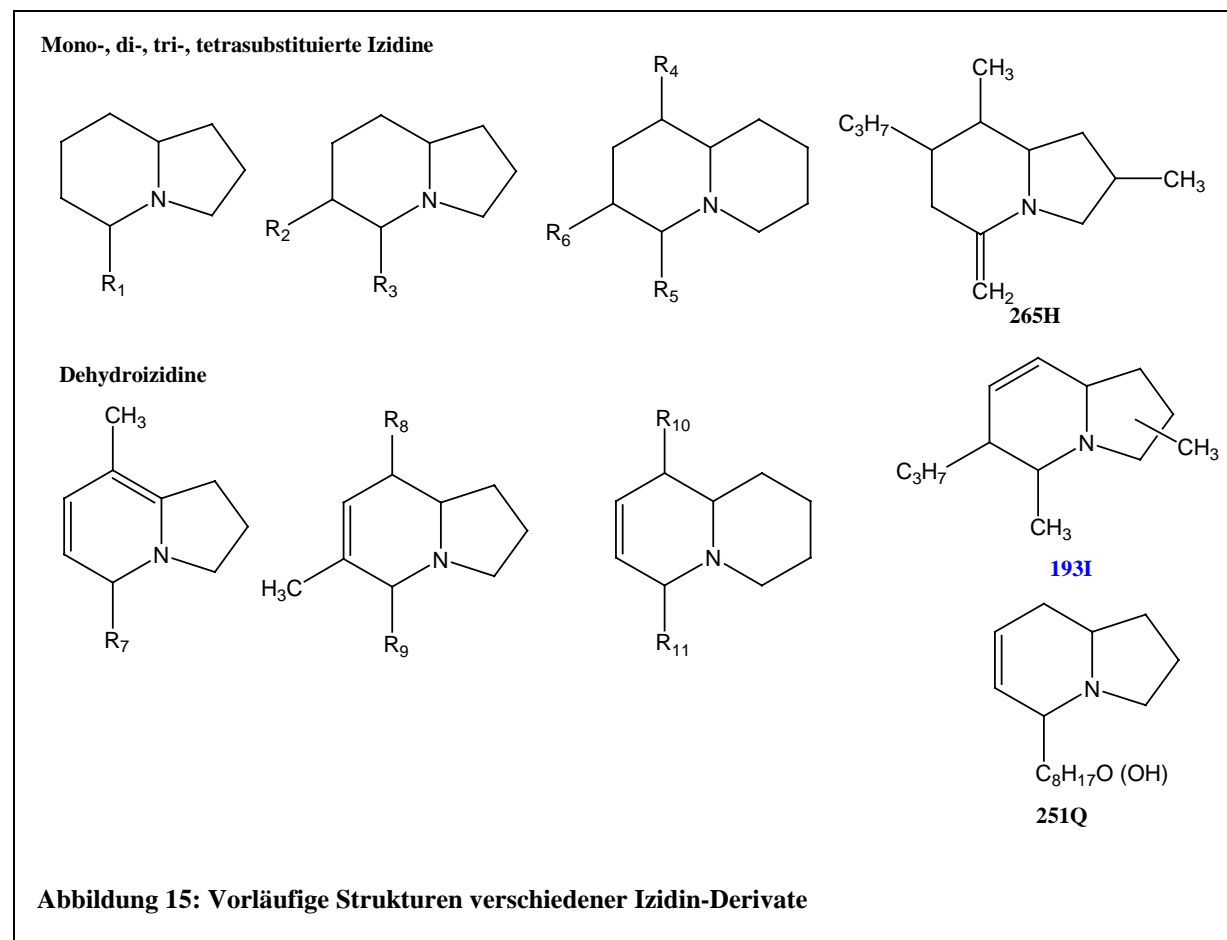
Die erste Aufklärung einer Struktur 5,8-disubstituierter Indolizidine (**205A**, **235B''**) erfolgte 1987 auf Basis von NMR-Daten. Für viele dieser Verbindungen sind genaue Strukturen noch nicht etabliert. Auch diese Indolizidin-Derivate scheinen nikotinische Rezeptoren zu blockieren. Das synthetisch hergestellte Indolizin **235B'** blockiert selektiv den $\alpha_4\beta_2$ -Nikotin-Rezeptor in Nervenzellen.

Bei den 5,6,8-trisubstituierten Indolizidinen wurde die erste Struktur 1997 publiziert und 2002 nach Vergleich mit synthetisch hergestellten Isomeren korrigiert (**223A**). Die Strukturen der meisten 5,6,8-trisubstituierten Indolizidine sind vorläufig. Über biologische Aktivität oder Toxizität ist bei dieser Verbindungsuntergruppe nichts bekannt.

Die jüngste Untergruppe umfasst die 6,7-dehydro-5,8-disubstituierten Indolizidine. Diese Verbindungen wurden mittels massenspektrometrischen und Gasphasen-FTIR-Daten charakterisiert. Über biologische Aktivität oder Toxizität ist auch bei dieser Verbindungsuntergruppe nichts bekannt.^{6,14,15,26}

Izidine

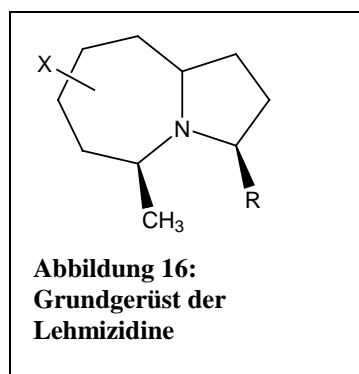
In der Gruppe der Izidine sind sowohl mono- wie auch di-, tri- und tetrasubstituierte Derivate veröffentlicht (Abbildung 15). Die meisten publizierten Verbindungen basieren dabei auf



empirischen Formeln und massenspektrometrischen Daten. Alle diese Izidine kommen nur in Spuren Mengen in den Hautextrakten von *Dendrobatiden* vor, was ihre Strukturaufklärung erschwert.⁶

Lehmizidin

Die Klasse der Lehmizidine wurde erstmals 2001 publiziert und nach ihrer Herkunft aus den Hautextrakten von Fröschen der Art *Dendrobates lehmanni* benannt. Bei dieser Klasse sind die absoluten Konfigurationen aller Derivate unbekannt und nur die relative Konfiguration von **275A** durch Vergleich mit den vier synthetischen Diastereomeren von Perhydro-**275A** bestimmt worden (Abbildung 16).⁶



Piperidin

Zu dieser Klasse gehören sowohl 2,6-disubstituierte Piperidine wie auch 4-hydroxy-2,6-disubstituierte Piperidine. Erstmals wurden solche Strukturen 1986 publiziert. Die Struktur eines *N*-Methyl-2,6-disubstituierten Piperidins (**211J**) ist vorhergesagt. Die 2,6-disubstituierten Piperidine kommen nur in Spuren Mengen in Hautextrakten der *Dendrobatiden* vor. Das Piperidin-Derivat **253J** zeigt Giftigkeit bei Mäusen und eine starke pilztötende Wirkung. Solche Piperidine wirken als nichtkompetitive Blocker der nikotinischen Rezeptoren.^{6,14}

Pumiliotoxin

Mit etwa 60 unterschiedlichen Verbindungen gehört die Klasse der Pumiliotoxine zu einer der umfangreichsten Alkaloidklassen der *Dendrobatiden*. Die erste Publikation stammt aus dem Jahr 1967, als zwei

Verbindungen

dieser

Alkaloidklasse von

Daly et al. als

Hauptbestandteil

des Hautextraktes

von panamaischen

Erdbeerfröschen

(*Dendrobates*

pumilio) bestimmt

wurden. Die

Struktur des

Pumiliotoxins A

(**307A**) und des

Abbildung 17: Grundgerüste der Pumiliotoxine (PTX)

Abbildung 18: Grundgerüste der Allopumiliotoxine (aPTX)

Pumiliotoxins B (**323A**) wurde jedoch erst im Jahr 1980 aufgeklärt, nachdem die Grundgerüststruktur der Pumiliotoxine (PTX, Abbildung 17) anhand des PTX **251D** und der Allopumiliotoxine (aPTX, Abbildung 18) röntgenkristallografisch bestimmt wurde.

8-Dehydrodesmethyl-PTX

8-Deoxy-PTX

8-Desmethyl-PTX

hPTX

9-Desmethyl-hPTX

9-Deoxy-hPTX

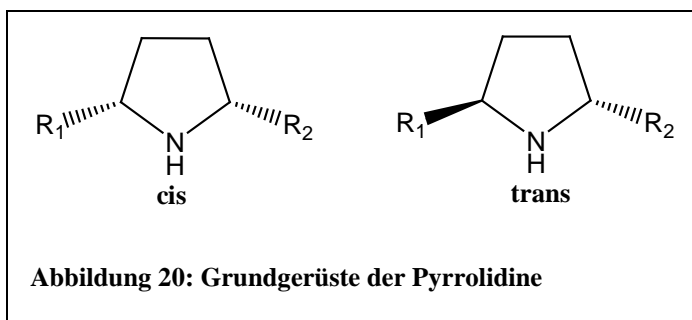
Abbildung 19: weitere Unterklassen der Pumiliotoxine

Die Klasse der Pumiliotoxine wurde im Laufe der letzten 20 Jahre noch weiter untergliedert. Mit der Aufklärung des Grundgerüsts erfolgte 1980 die Abspaltung der Unterklasse der Allopumiliotoxine und 1987 die Entdeckung der Homopumiliotoxine. Heute umfasst die Klasse der Pumiliotoxine auch noch die Unterklassen der 8-Dehydrodesmethylpumiliotoxine (1993), der 8-Deoxypumiliotoxine (1995) und der 8-Desmethylpumiliotoxine (1999). Des Weiteren sind seit 1999 vorläufige Strukturen für die 9-Desmethylhomopumiliotoxine und für die 9-Deoxyhomopumiliotoxine veröffentlicht (Abbildung 19).^{5,6,8,59}

Die Verbindungen der Pumiliotoxine zeigen Giftwirkung auf Muskel- und Nervenzellen, die auf zwei verschiedenen Prinzipien zu beruhen scheint. Sie erleichtern einerseits die Freisetzung von Ca^{2+} -Ionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, den Calciumspeichern im Innern von Muskelzellen, was die Kontraktion der Muskelfasern verstärkt, andererseits verzögern sie das Zurückpumpen dieser Ionen, so dass sich auch die Dauer der Kontraktion verlängert. Des Weiteren wird auch der Fluß der Calcium-Ionen in Nervenzellen beeinflusst. Auch eine Wirkung auf spannungsabhängige Natriumkanäle ist bekannt. Dabei wird die Inaktivierung der Nervenzellen blockiert (Abbildung 29). PTX B zeigt die stärkste toxische Wirkung innerhalb dieser Alkaloidklasse. Versuche, PTX **251D** als Insektizid einzusetzen, ergaben nur eine mäßige Wirkung gegenüber dem Baumwollschädling *Heliothis virescens*. Dabei stellte sich heraus, dass die Konfiguration am C2'-Kohlenstoff der Seitenkette entscheidend für die Toxizität ist. Versuche mit diversen Seitenkettenvariationen ergaben die beste Wirkung als Insektizid für das natürlich vorkommende PTX **251D**. Die Pumiliotoxin C-Derivate wurden aufgrund ihrer kaum toxischen Wirkung den Decahydrochinolinen zugeordnet.^{6,8,14,15,26,59-63}

Pyrrolidin

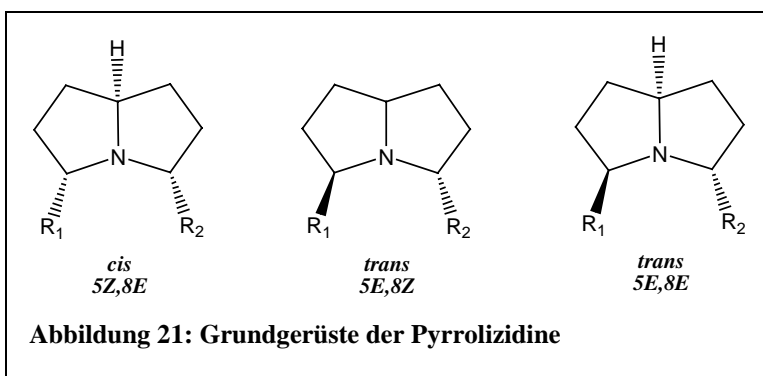
Ein 2,5-disubstituiertes Pyrrolidin (**197B**) wurde 1986 als Hauptbestandteil in Hautextrakten des Pfeilgiftfrosches *Dendrobates histrionicus* identifiziert. Weitere Verbindungen dieser Klasse wurden in den darauffolgenden Jahren als Spurenbestandteile analysiert (Abbildung 20). Über die Toxizität



dieser Verbindungen sind keine Angaben publiziert. Pyrrolidine wirken im Allgemeinen durch Blockierung von nikotinischen Rezeptoren.^{6,14,15}

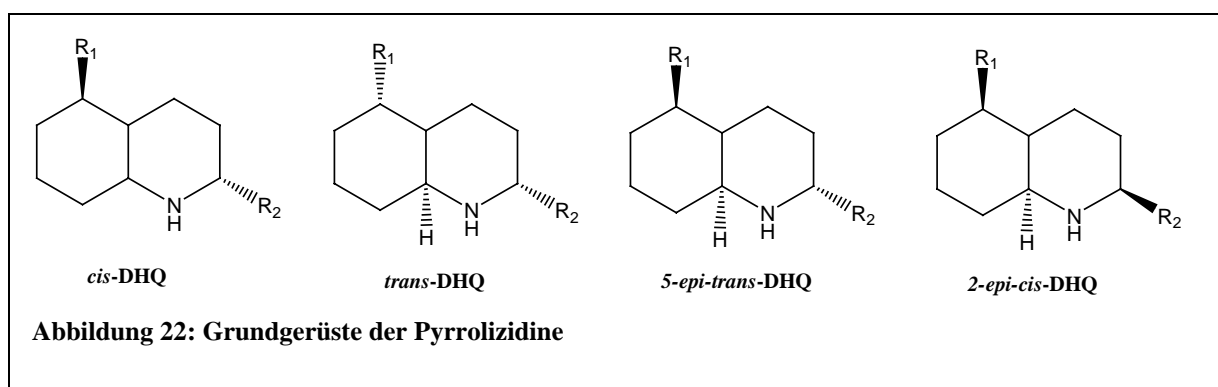
Pyrrolizidin

3,5-disubstituierte Pyrrolizidine sind seit 1993 in Amphibienhautextrakten bekannt (Abbildung 21). Die absolute Konfiguration ist nur bei einer Verbindung dieser Klasse bekannt (*cis*-**223H**). Die bekannten Pyrrolizidine kommen in Hautextrakten von Froschlurchen nur in Spuren Mengen vor. Die Toxizität dieser Verbindungen wurde noch nicht näher untersucht.⁶



Chinolin

Zu der Klasse der Chinoline gehören die Decahydrochinoline (Abbildung 22), Oktahydrochinoline, Tetrahydrochinoline sowie Chinolin-Dimere (Abbildung 23).

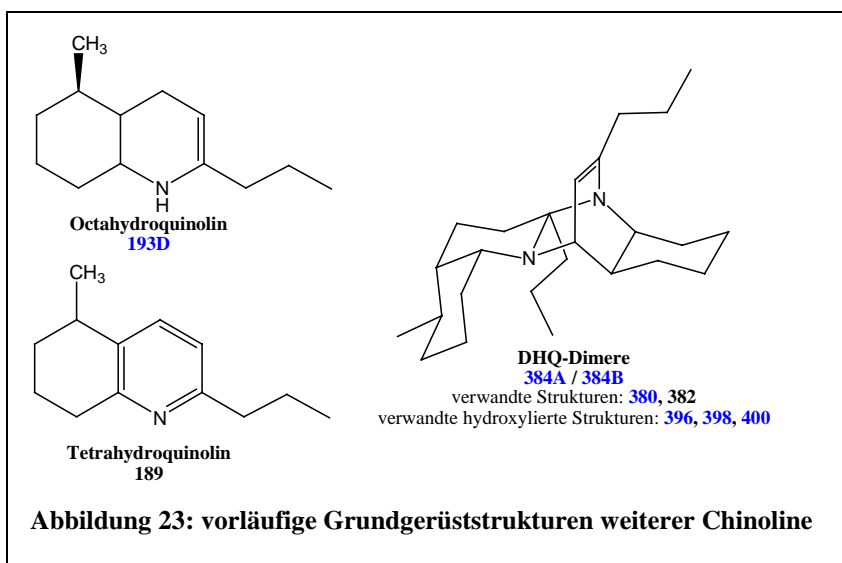


Die publizierten Strukturen, außer denen der Decahydrochinoline, sind alle vorläufig. Die Decahydrochinoline wurden ursprünglich zusammen mit den Pumiliotoxinen A und B aus Hautextrakten des Erdbeer-Frosches *Dendrobates pumilio* isoliert und unter der Bezeichnung Pumiliotoxin C veröffentlicht. Die erste Struktur eines Decahydrochinolins (*cis*-**195A**) sowie

dessen absolute Konfiguration gehen auf das Jahr 1969 zurück. Dendrobatide können in ihrer Haut einen Decahydrochinolin-Gehalt von 50µg pro Tier beinhalten. Die LD₅₀-Dosis

(subkutan) beträgt bei Mäusen 20mg/kg und damit nur etwa ein Zehntel der Wirksamkeit der beiden Pumiliotoxine.

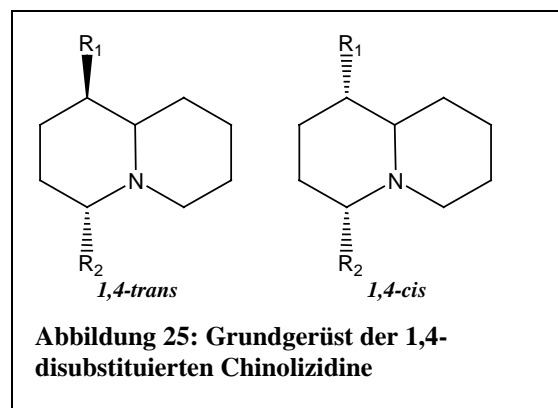
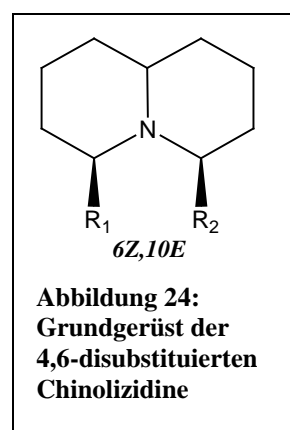
Decahydrochinoline wirken nur auf Muskelzellen. Ihre Wirkung beruht im Gegensatz zu der der Pumiliotoxine auf einer Blockade des Austauschs



von Na⁺- und K⁺-Ionen an den motorischen Endplatten, der Kontaktstelle von Nervenfasern und Muskelzelle. Dazu bindet das Decahydrochinolin an den Rezeptor des Kanalprotein/Rezeptor-Komplexes, so dass das von der Nervenfaser ausgeschüttete Acetylcholin nicht mehr binden und eine Kontraktion der Muskelzelle nicht ausgelöst werden kann (Abbildung 29).^{5,6,8,14,15,26,64-66}

Chinolizidin

Die erste Struktur der 4,6-disubstituierten Chinolizidine (**195C**) wurde 1999 publiziert und die relative Konfiguration durch Vergleich mit Daten synthetischer Diastereomere bestätigt (Abbildung 24). Bis auf die damals ermittelte Struktur sind alle



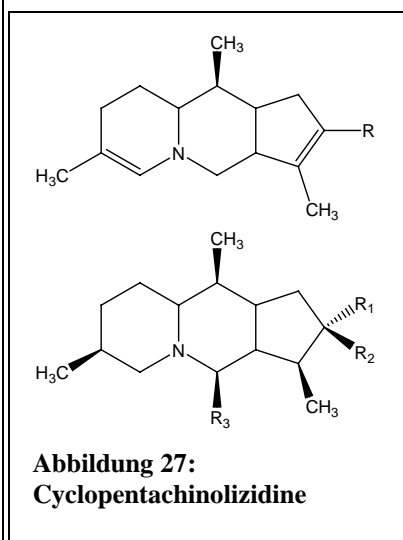
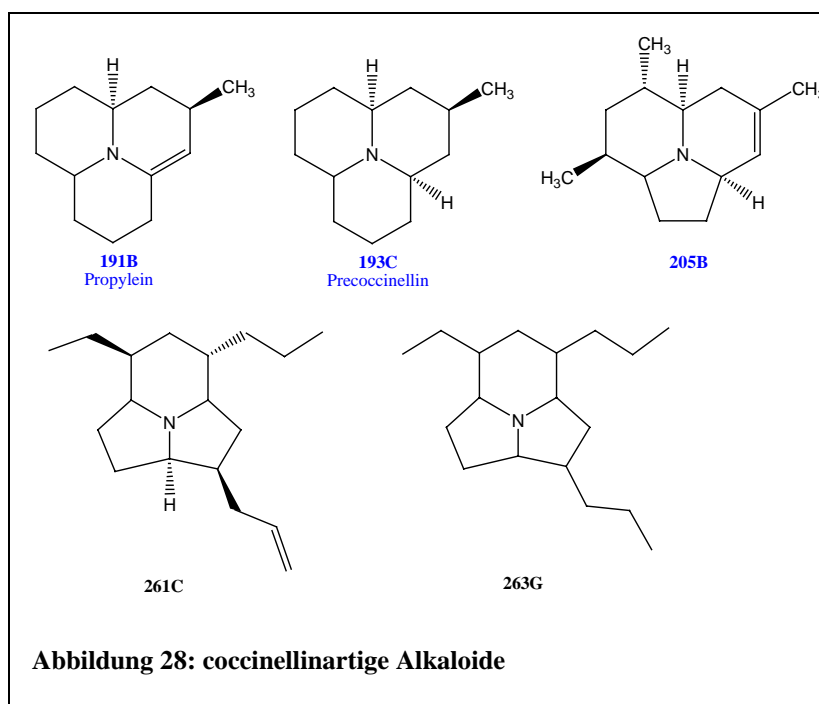
weiteren Strukturen noch vorläufig.

Ein weiteres Strukturelement bilden die 1,4-disubstituierten Chinolizidine (Abbildung 25). Die absoluten Konfigurationen der Verbindungen dieser Klasse sind bis auf drei Verbindungen (**207I**, **217A**, **233A**) unbekannt.

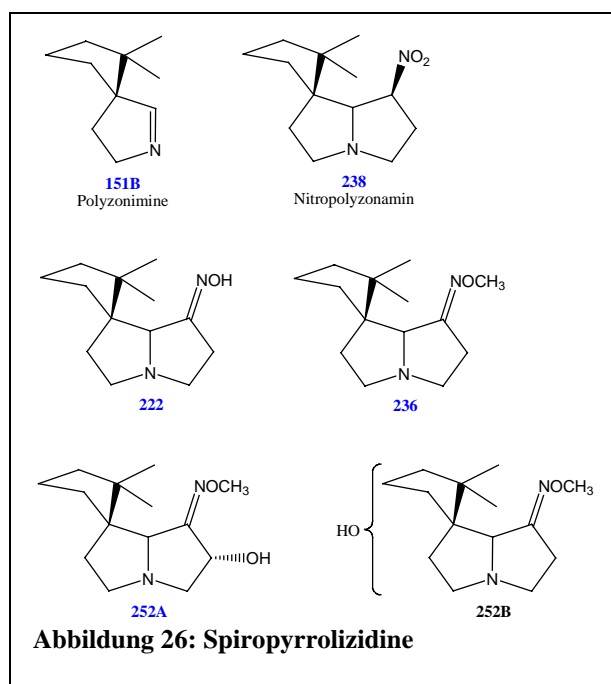
Die meisten der Chinolizidine kommen nur in Spuren Mengen in den Hautextrakten der Dendrobatiden vor. Toxikologische Daten dieser Verbindungen liegen nicht vor. Zwei synthetisch hergestellte Verbindungen (C1-Epimer von **207I**, (+)-**207I**) zeigen Aktivität als nichtkompetitive Blocker nikotinischer Rezeptoren.⁶

Tricyclen

In der Klasse der Tricyclen sind verschiedene Grundstrukturen, die alle drei Ringsysteme besitzen, zusammengefasst. Dazu gehören Alkaloide, die

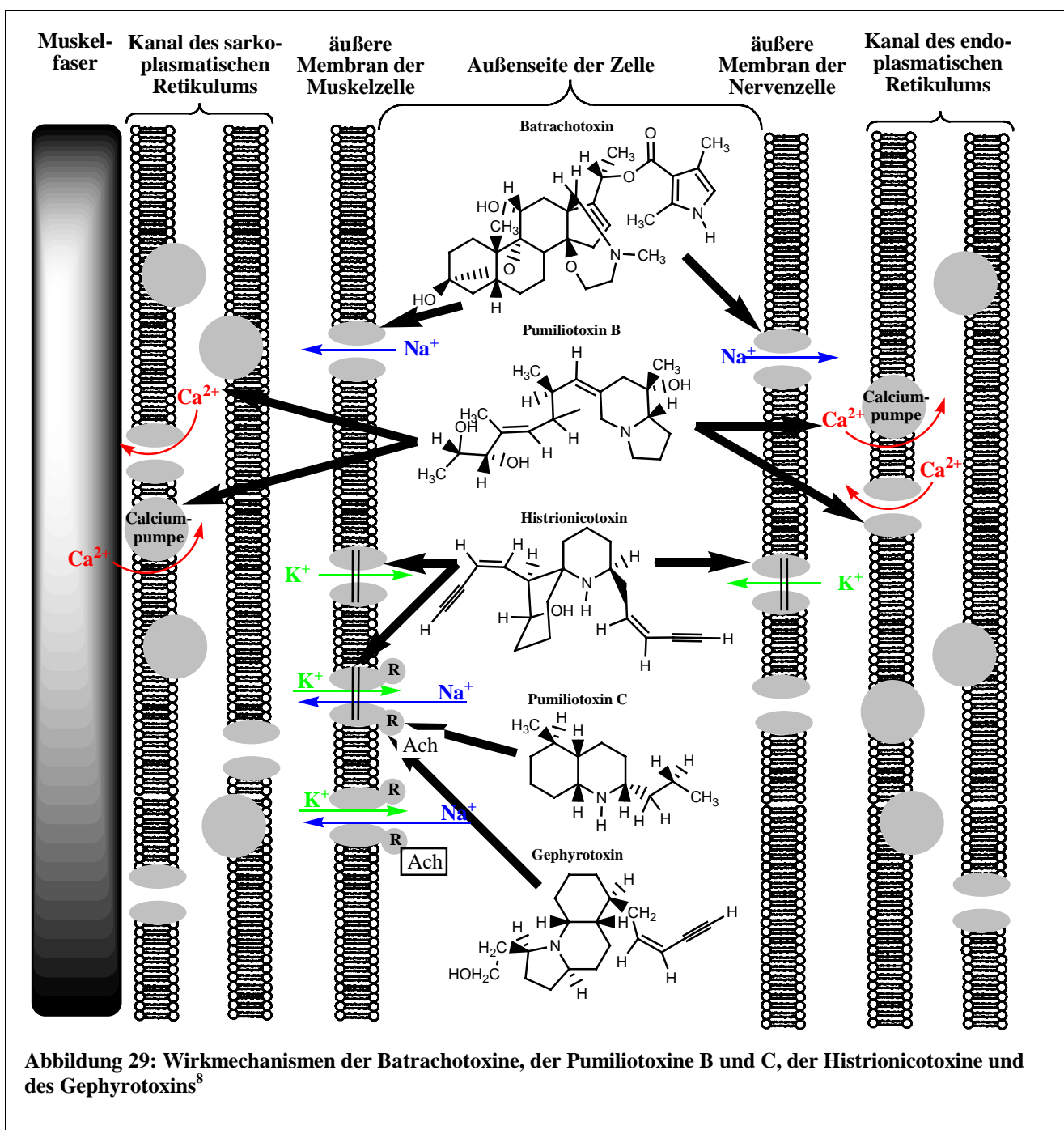


auf die Grundstruktur des Coccinellin, des Abwehralkaloids der Marienkäfer (*Coccinellidae*, Abbildung 28), zurückgehen, aber auch die Cyclopentachinolizidine (Abbildung 27) oder die Spiropyrrolizidine (Abbildung 26). Von den coccinellinartigen Alkaloiden sind zurzeit fünf Verbindungen bekannt, die in Hautextrakten als Nebenbestandteile oder auch nur in Spuren vorkommen. Das synthetisch hergestellte unnatürliche Enantiomer des Alkaloids 205B ist ein



wirksamer, selektiver Blocker für $\alpha 7$ -Nikotin-Rezeptoren.

Das erste Cyclopentachinolizidin (**251F**) wurde 1970 in dem Hautextrakt von *Minnyobates bombetes* entdeckt und die Struktur 1992 bestimmt. Sie sind in den Hautextrakten der meisten *Dendrobatiden* nur in Spuren Mengen vorhanden. Über die biologische Aktivität dieser Verbindungsklasse ist nichts bekannt. Die Struktur der Spiropyrrolizidine wurde 1987 publiziert und 1992 korrigiert. Toxikologische Daten der natürlichen Alkaloide sind nicht verfügbar. Zwei synthetische Spiropyrrolizidin-Derivate zeigen jedoch biologische Aktivität als starke, nicht-kompetitive Blocker von Nikotin-Rezeptoren.^{6,14,15}



Herkunft der Alkaloide

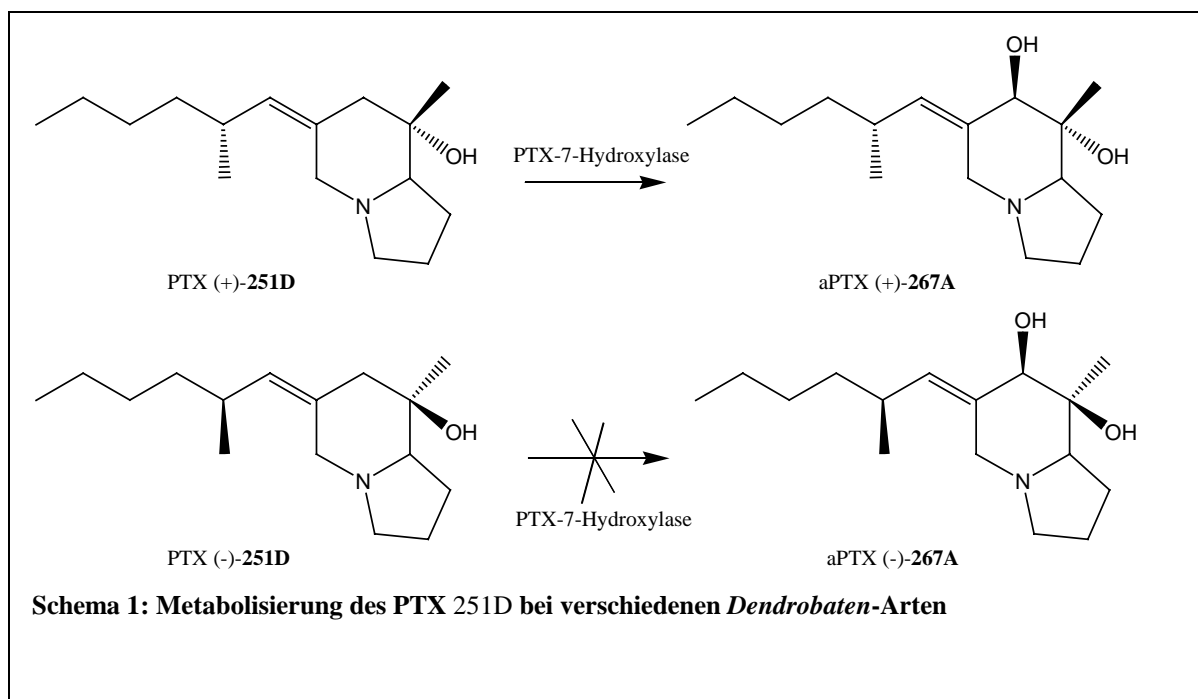
Über die Herkunft der in Hautextrakten von *Dendrobatiden* gefundenen Alkaloide herrschte lange Zeit Unklarheit. Frösche, die in der Natur gefangen wurden, besaßen eine gewisse Menge an Alkaloiden in ihrer Haut. Wurden die Frösche längere Zeit in Gefangenschaft gehalten, verlor sich die toxische Wirkung der Hautsekrete. Auch bei Fröschen, die in Gefangenschaft geboren, aufgezogen und gehalten wurden, konnte keine Toxizität nachgewiesen werden. Genauere Untersuchungen der Frösche unterschiedlicher Habitate ergab verschiedene Zusammensetzungen des Alkaloid-Cocktails nicht nur bei unterschiedlichen Arten, sondern auch bei Fröschen der gleichen Art. Indem die Untersuchungen auch auf die Nahrungsquellen der Frösche ausgedehnt wurden, stellte man fest, dass ein Teil der in Hautextrakten von Pfeilgiftfröschen gefundenen Alkaloide in Milben, Ameisen, Termiten, Käfern und Tausendfüßlern sowie auch in Pflanzen gefunden wurde. Desweiteren fand man in der Haut und den Federn zweier Vogelarten, die sich ebenfalls von Insekten ernähren, verschiedene Alkaloide, darunter das hochtoxische Batrachotoxin.^{2,5,9,17,23,24,28,30,32,37,65,67-74}

Um die Hypothese der Alkaloidherkunft aus der Nahrung zu festigen, wurden Fütterungsexperimente an in Gefangenschaft aufgezogenen Fröschen, die keinerlei toxische Wirkung zeigten, durchgeführt. Dazu verabreichte man verschiedenen *Dendrobatiden*-Arten die Alkaloide DHQ *iso*-**223F** und PTX (+)-**251D** bzw. (-)-**251D**. Man konnte anschließend in der Haut der Frösche die verfütterten Alkaloide nachweisen. Diese Toxin-Akkumulation erfolgte aber nur bei Froscharten, bei denen auch bei wildlebenden Tieren diese Stoffe in Hautextrakten nachgewiesen wurden. Froscharten, die in Freiheit diese Toxine nicht besitzen, waren auch in den Fütterungsversuchen nicht in der Lage, die verabreichten Stoffe aufzunehmen und anzureichern.^{14,15,75}

Synthese der Alkaloide

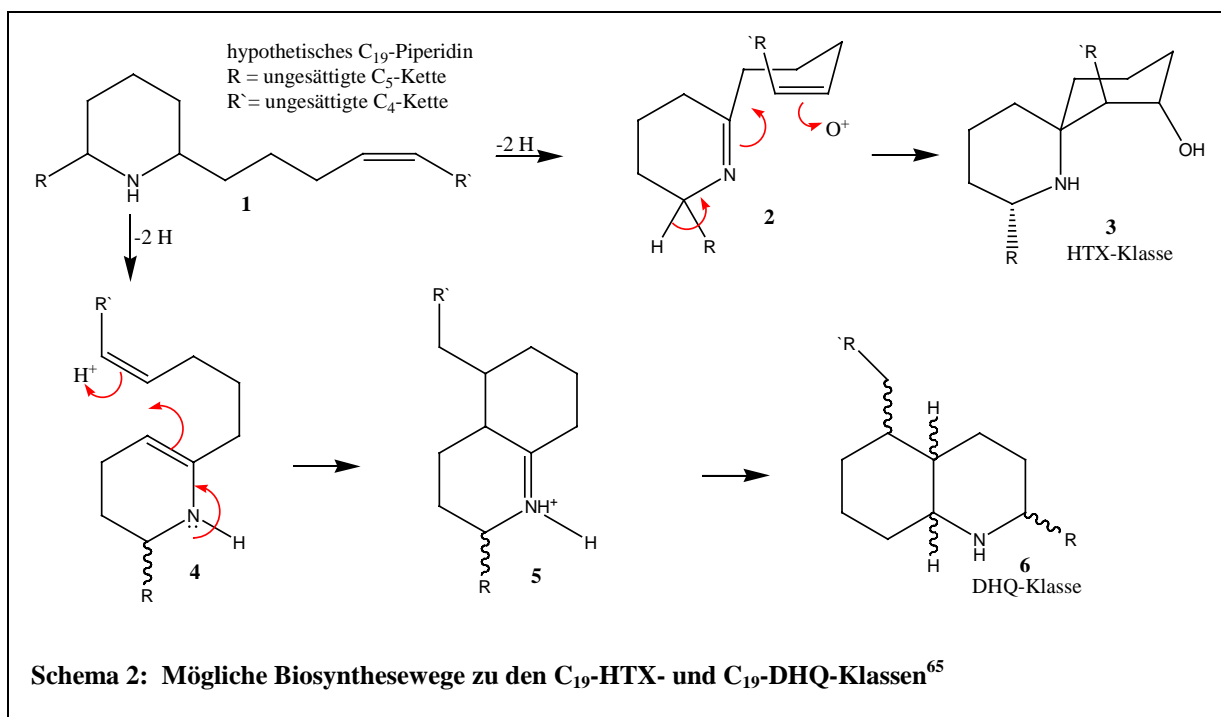
Biologische Synthese

Über die biologische Synthese der bei *Dendrobatiden* gefundenen Alkaloide ist so gut wie nichts bekannt. Aus artenschutzrechtlichen Gründen ist die Forschung an wildlebenden *Dendrobatiden* nahezu zum Erliegen gekommen, und in Gefangenschaft gehaltene Tiere verlieren ihre Toxizität. Für Allopumiliotoxin (aPTX) scheint ein Biosyntheseweg vorhanden zu sein. *Daly et al.* fanden nach Fütterungsversuchen in den Hautextrakten verschiedener *Dendrobaten* (*D. auratus*, *D. galactonotus*, *D. castaneoticus*) das Allopumiliotoxin (aPTX) (+)-**267A**. Dieses aPTX ist stärker toxisch als das PTX (+)-**251D**, aus dem es durch Hydrogenisierung gebildet werden kann. Dieses Alkaloid trat jedoch nur bei den Fröschen auf, die mit (+)-**251D** gefüttert wurden, nicht jedoch bei denen, die (-)-**251D** verabreicht bekamen (Schema 1).



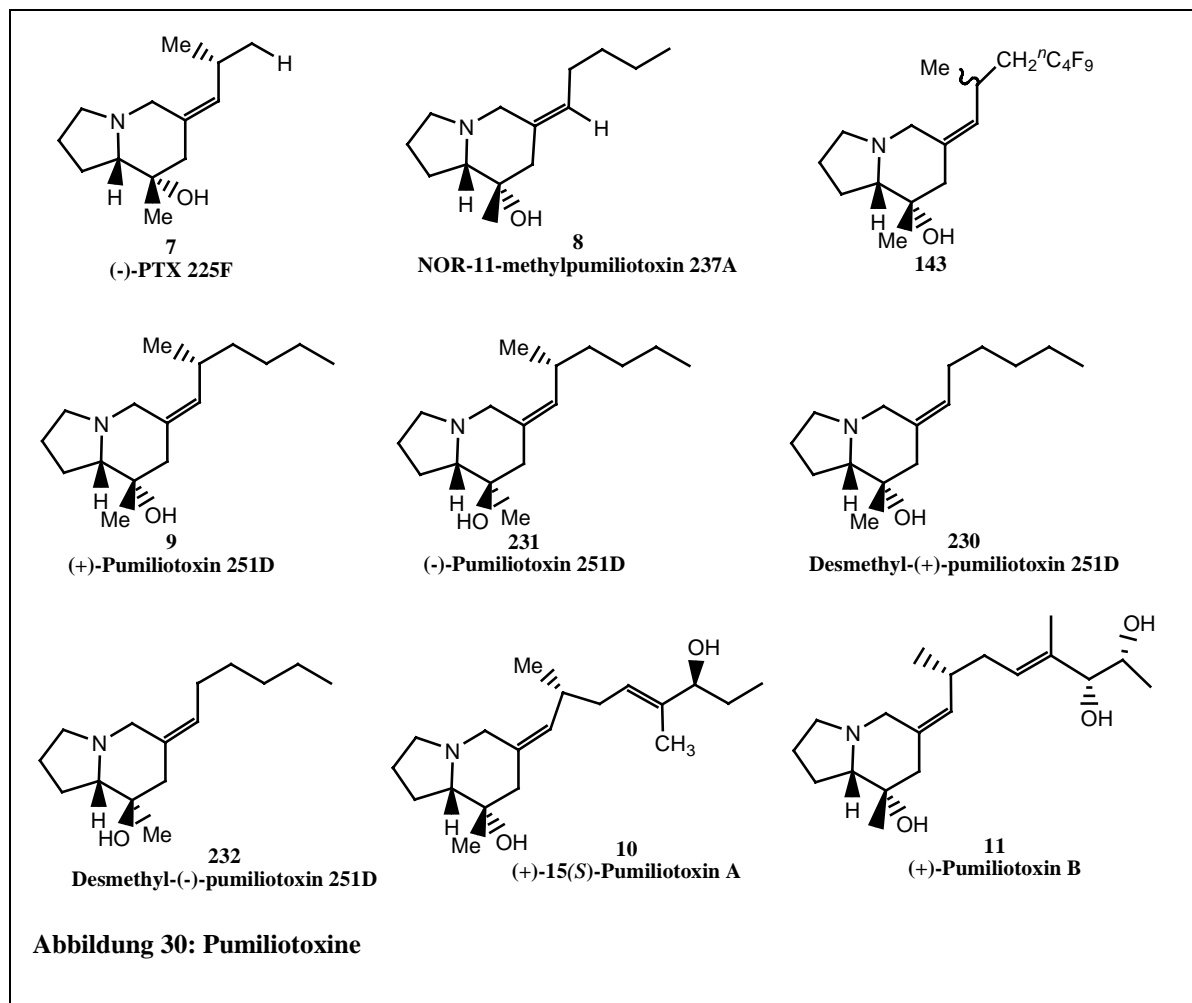
Dies ließ den Schluss zu, dass die untersuchten *Dendrobaten*-Arten eine enantioselektive Pumiliotoxin-7-Hydrolase besitzen, die die Metabolisierung des PTX (+)-**251D** ermöglicht, das (-)-**251D**-Isomer jedoch nicht verändert. Diese Metabolisierung ist aber bis heute der einzige bekannte Fall, bei dem eine Umwandlung von aufgenommenen Alkaloiden durch *Dendrobatiden* nachgewiesen wurde. Da bei vielen *Dendrobatiden*-Alkaloiden kleine Insekten, die den Fröschen als Nahrung dienen und die diese Alkaloide ebenso enthalten, als

Alkaloid-Quelle favorisiert werden, wird dies auch für die meisten anderen Alkaloide vermutet. Der Beweis dieser Theorie ist aufgrund des reichhaltigen Nahrungsangebotes und der großen Vielzahl unterschiedlicher Kleinstlebewesen in den natürlichen Habitaten der Pfeilgiftfrösche sehr aufwändig. Desweiteren ist zu vermuten, dass verschiedene Alkaloide durch die Frösche selbst aus durch die Nahrung aufgenommenen Vorläufermolekülen auf biosynthetischem Weg produziert werden. *Spande* et al. stellten 1999 ein hypothetisches C₁₉-Piperidin-Derivat vor, aus dem Alkaloide der Histrionico- und der Decahydrochinolin-Klasse biochemisch hergestellt werden könnten (Schema 2). Für verschiedene Alkaloide sind chemische Synthesen aus natürlichen Aminosäuren bekannt.^{6,14,15,26,27,65,75-80}



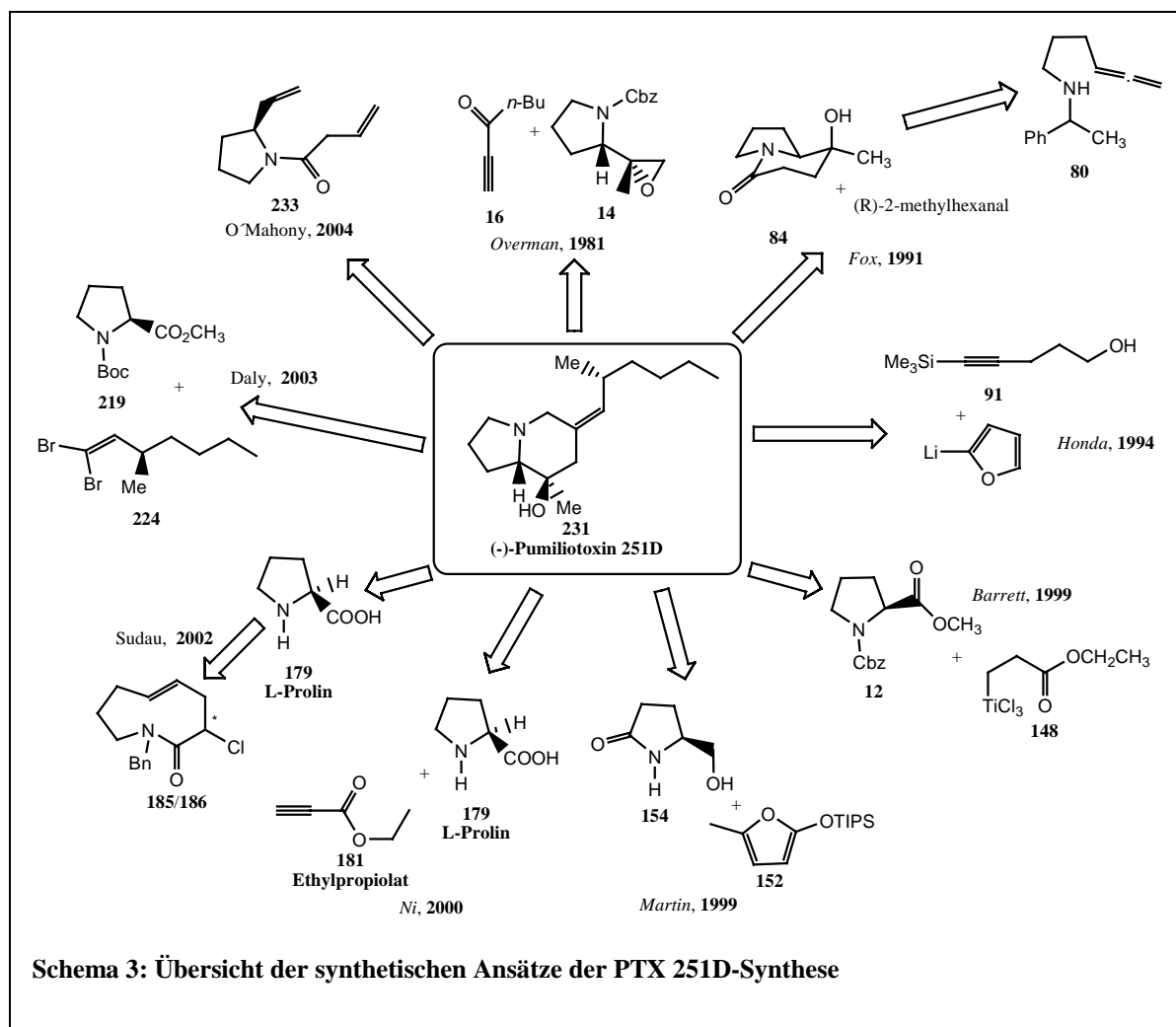
Chemische Synthese verschiedener Pumiliotoxine

Seit der Strukturaufklärung des Pumiliotoxins **251D** (**9**), die 1980 durch *Daly et al.* mit Röntgenstrukturanalyse über das Hydrochlorid erfolgte⁸¹, beschäftigen sich verschiedene Forschungsgruppen mit der chemischen Synthese von Pumiliotoxin-Derivaten. Für die in Abbildung 30 dargestellten natürlichen und synthetischen Pumiliotoxine sind chemische Synthesen bekannt.



In Schema 3 sind verschiedene Ansätze zur Synthese des natürlichen Pumiliotoxins **251D** (**9**) aufgeführt. PTX **251D** ist aufgrund seiner gesättigten Seitenkette und der damit verbundenen einfachen Struktur als erstes 1981 von *Overman et al.* synthetisiert worden. Sie nutzten hierzu eine stereospezifische Iminiumion-Vinylsilan-Cyclisierung ausgehend von Epoxid **14** und Hept-1-in-3-on (**16**).⁸² Diesen Ansatz verbesserten sie bis 1984 noch.⁸³ 1991 publizierten *Fox et al.* eine Synthese, bei der sie von einem Hexandienamin-Derivat (**80**) ausgingen, das in einer palladiumvermittelten Cyclisierung und anschließendem weiteren Ringschluß zu einem Indolizinon (**84**) umgesetzt wurde. Dieses Indolizinon wurde im Anschluß mit 2-

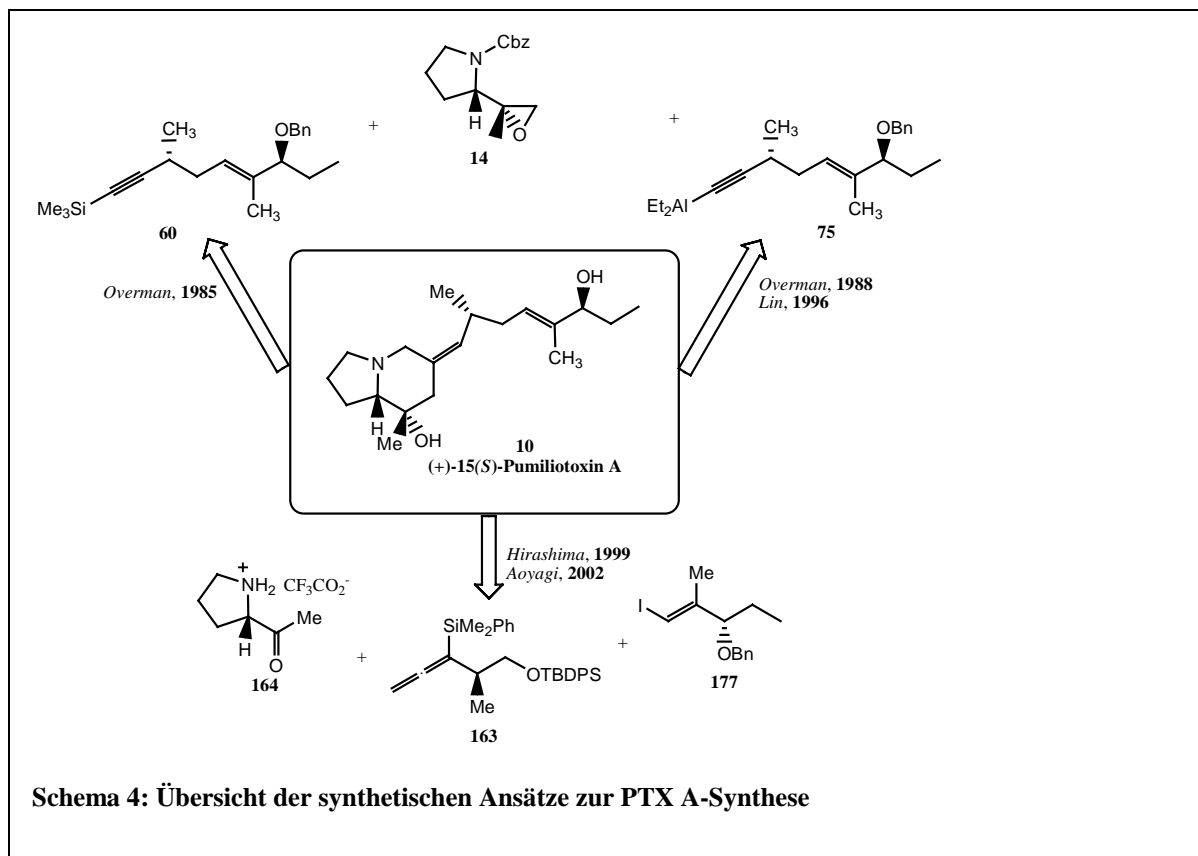
Methylhexanal gekuppelt, was das gewünschte Pumiliotoxin ergab.⁸⁴ Dieses von *Fox* publizierte Indolizinon stellt auch für viele der weiteren Synthesen ein wichtiges Intermediat auf dem Weg zu den Pumiliotoxinen dar, da man einfach die Seitenkette verändern kann und somit eine Vielzahl unterschiedlicher Derivate mit wenig Aufwand herzustellen sind. *Honda* et al. stellten im gleichen Jahr wie *Fox* eine Synthese vor, die von einem 2-Lithiofuran ausgeht und dieses mit dem aus Pentynol **91** hergestellten Aldehyd umsetzt. Über verschiedene Ringöffnungen und –schlüsse sowie eine *Beckmann*-Umlagerung erhielten sie das von *Fox* publizierte Indolizinon und konnten so das Pumiliotoxin **251D** herstellen.⁸⁵ Auch *Barrett* et al. nutzten das Indolizinon als Schlüsselintermediat ihrer PTX-Synthese. Sie setzten dazu in einer hochdiastereoselektiven Addition ein Titaniumhomoenolat (**148**) mit einem *L*-Prolin-Derivat (**12**) um.⁸⁶ *Martin* et al. publizierten 1999 eine Synthese, bei der sie ein Pyrrolidinon (**154**) mit einem Silyloxyfuran-Derivat (**152**) umsetzten und nach einer Hydrierung das Intermediat von *Fox* erhielten.⁸⁷ Ein Jahr später stellten *Ni* et al. eine effiziente Synthesen des *Fox*-Intermediates vor. Diese beruht auf einer *Lewis*-Säure-katalysierten diastereoselektiven Addition von *L*-Prolin (**179**) mit einem Derivat des Ethylpropiolats **181**.⁸⁸ Auch *Sudau* et al. gingen 2002 bei ihrer Gerüstsynthese von *L*-Prolin (**179**) aus. Sie setzten es erst in einer Aza-Claisen-Umlagerung zu einem Neunring-Lactam (**185/186**) und anschließend zu einem Indolizinon um. Über eine *Horner*-Olefinierung gelangten sie anschließend zum gewünschten PTX **251D**.^{89,90} *Daly* et al. stellten 2003 eine Synthese vor, bei der sie von *L*-Prolinmethylester **219** ausgingen und das daraus gebildete Epoxid mit dem Dibromomethylhepten **224** umsetzten. Mit dieser Methode synthetisierten sie nicht nur das (+)-PTX **251D**, sondern auch verschiedene andere PTX **251D**-Derivate.⁷⁵ *O'Mahony* et al. synthetisierten 2004 das Intermediat von *Fox*, ausgehend von einem Pyrrolidin-Derivat (**233**) über einen *Grubbs*-Katalyse-Zyklus.⁹¹



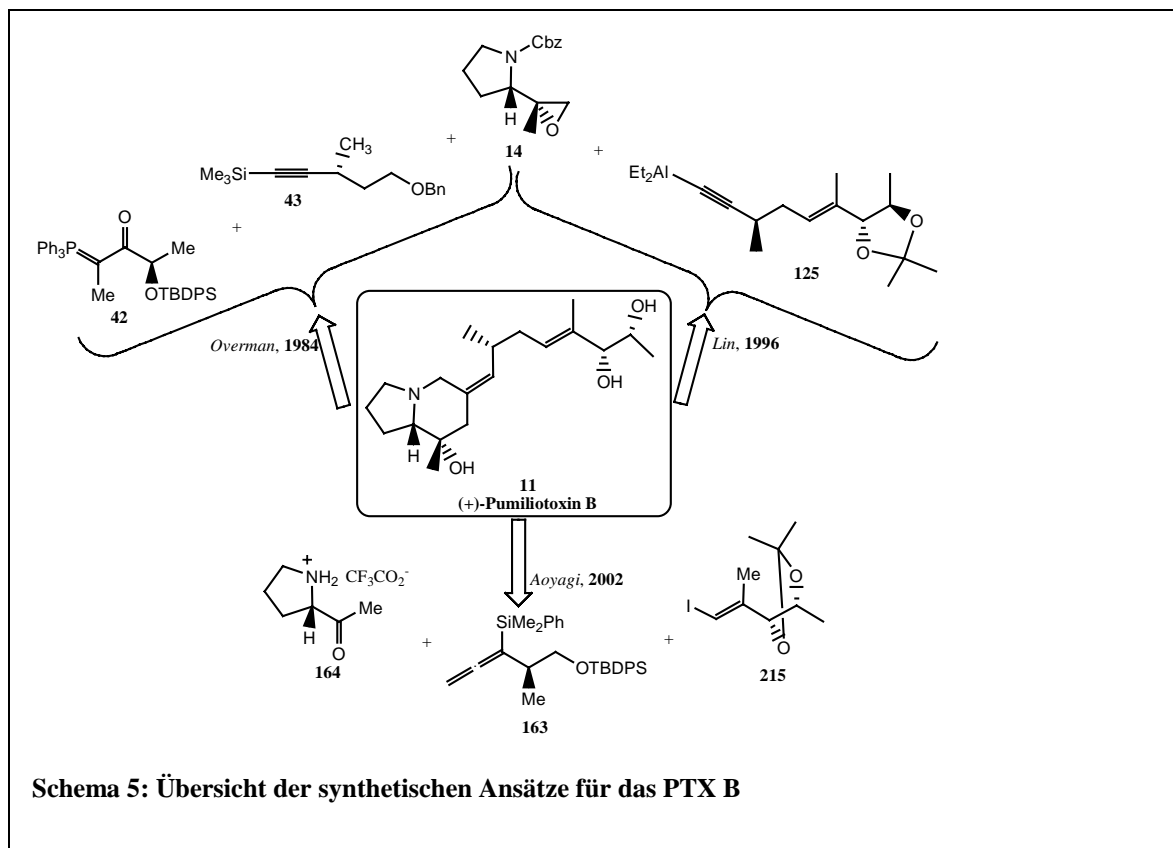
Die Synthese des etwas komplizierter aufgebauten Pumiliotoxins **A** führten weniger Forschungsgruppen durch als die des Pumiliotoxins **251D** (Schema 4). Pumiliotoxin **A** besitzt eine längere Seitenkette, die am C13-Atom ungesättigt ist und am C14-Atom eine Methyl- sowie am C15-Atom eine Hydroxygruppe trägt. Die Doppelbindung besitzt dabei eine *E*-Konfiguration und das C15-Atom ist *S*-konfiguriert.

1985 publizierten *Overman* et al. die erste enantioselektive Totalsynthese der kompletten Stereostruktur des Pumiliotoxins **A**. Dazu setzten sie das Silylalkin **60** ein, das sie aus (*S*)-(-)-2-Methyl-1-penten-3-ol herstellten. Dieses kuppelten sie mit dem schon bekannten Epoxid **14** zu einem Carbamat, woraus sie nach Addition von Formalin und einer Ringschlussreaktion das angestrebte PTX **A** erhielten.⁹² 1988 synthetisierten *Overman* und *Sharp* sowie 1996 *Lin* et al. das PTX **A** aus dem Epoxid **14** und einem Triethylaluminiumalkin (**75**). Dazu nutzten sie eine reduktive iodidgestützte Iminium-Alkin-Cyclisierung zur Synthese des PTX-Grundgerüsts. Die Einführung der Seitenkette erfolgt dabei direkt durch das eingesetzte Alkin-Derivat.^{93,94} *Hirashima* et al. stellten 1999 eine Synthese des PTX **A** vor, bei der sie

zuerst das PTX-Grundgerüst synthetisierten (Epoxid **14** + Allenylsilan **163**) und erst anschließend den ungesättigten Rest der Seitenkette einführten.⁹⁵ Die gleichen Edukte nutzten 2002 Aoyagi et al., jedoch mit veränderten Reaktionsbedingungen in verschiedenen Syntheseschritten.⁹⁶

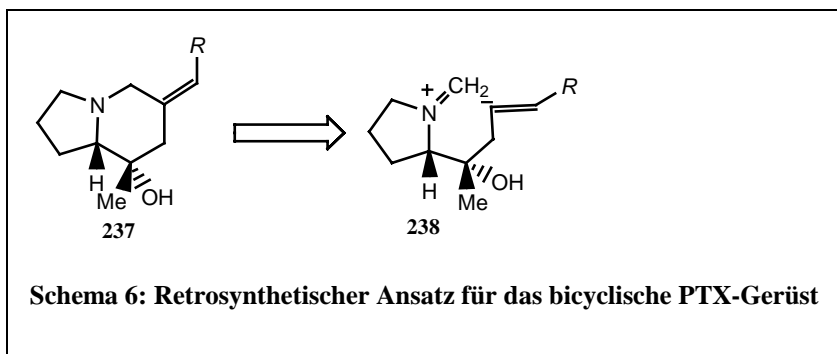
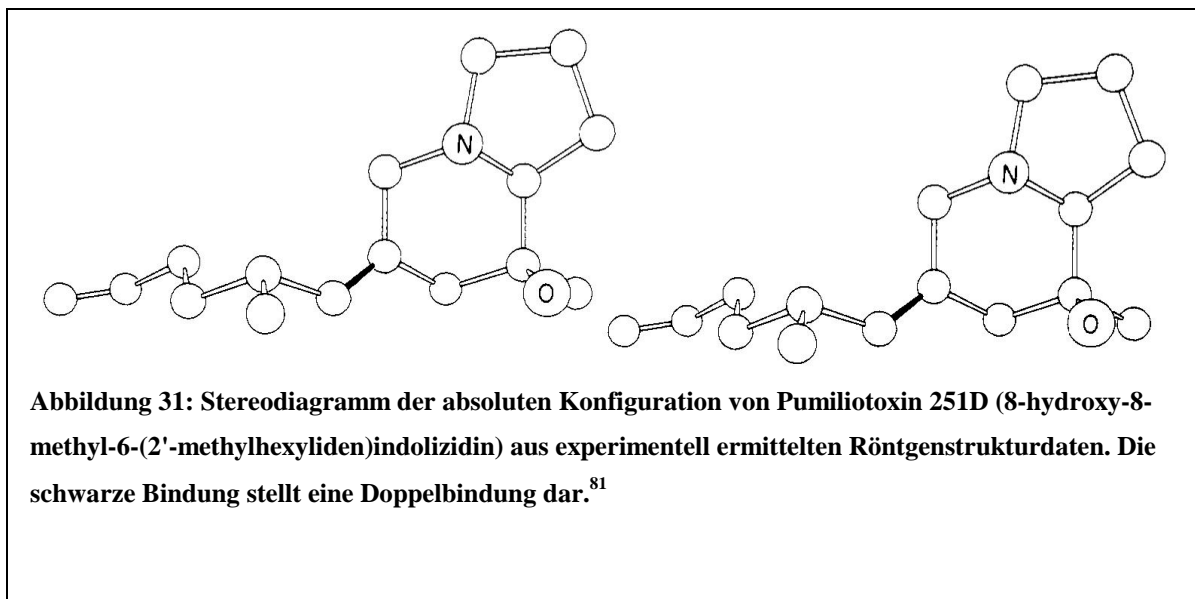


Das PTX **B** entspricht in seiner Struktur weitgehend dem PTX **A**, besitzt am C16-Atom jedoch noch eine zusätzliche Hydroxygruppe. Zusammen mit der Synthese des PTX **251D** publizierten Overman et al. 1984 die erste Synthese des Pumiliotoxins **B**. Diese Synthese war in den ersten Schritten, dem Aufbau des PTX-Gerüsts mit einem Teil der erforderlichen Seitenkette, nahezu identisch mit der schon angesprochenen Synthese des PTX **251D** (Epoxid **14** + Silylalkin **43**). Zur Einführung des benötigten Seitenkettenrests besaß die mit dem Grundgerüst eingeführte Seitenkette eine endständige, benzylgeschützte Hydroxygruppe. An diese wurde nach Entschützung und Umwandlung zum Aldehyd in einer Wittig-Reaktion das Ylid **42** angekuppelt und anschließend das gewünschte Produkt erhalten.⁸³ 1996 synthetisierten Lin et al. das PTX **B** mit einer reduktiven iodid-gestützten Iminium-Alkin-Cyclisierung wie sie schon bei den Synthesen des PTX **A** gezeigt wurde.⁹³ Auch Aoyagi et al. nutzten 2002 ihre für das PTX **A** erfolgreiche Synthesestrategie zur PTX **B**-Darstellung.⁹⁶



Nach diesem Überblick der Pumiliotoxinsynthesen soll nun näher auf die einzelnen Synthesen eingegangen werden. Während der Überblick nach den einzelnen Toxinen aufgegliedert wurde, werden die Synthesen in der chronologischen Reihenfolge ihrer Publizierung behandelt.

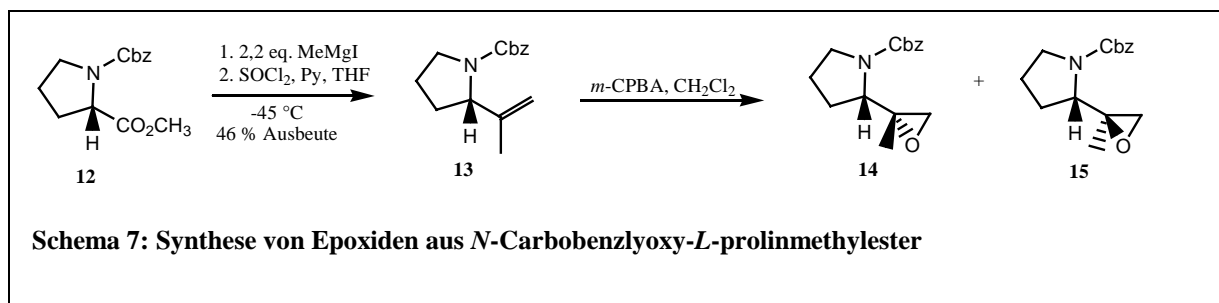
Die erste Synthese eines Pumiliotoxins publizierten 1981 *Overman* und *Bell*. Sie befassten sich in ihrer Arbeit mit dem Pumiliotoxin **251D** (**9**), das aufgrund seiner gesättigten und, abgesehen von einer Methylgruppe am C11-Atom, nicht funktionalisierten Seitenkette im Vergleich mit den anderen PTX-Derivaten relativ einfach aufgebaut ist. Die im Vorjahr von *Daly* et al. erreichte Strukturaufklärung machte diese erste Totalsynthese des PTX **251D** erst möglich (Abbildung 31).⁸¹



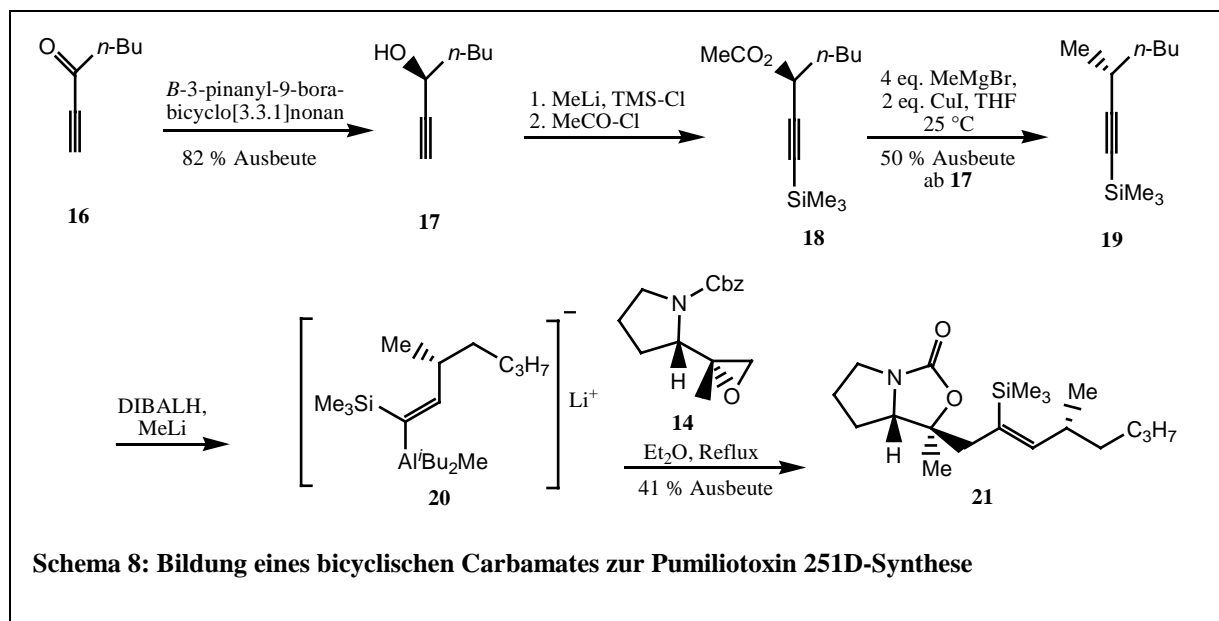
Eine Schwierigkeit bei der Pumiliotoxinsynthese stellte der Aufbau des Gerüstsystems mit einem Fünf- und einem Sechsring dar (**237**). Dieses Problem lösten sie,

indem sie ausgehend von einem Prolinderivat (**238**) eine Iminiumion-Vinylsilan-Cyclisierung durchführten (Schema 6).

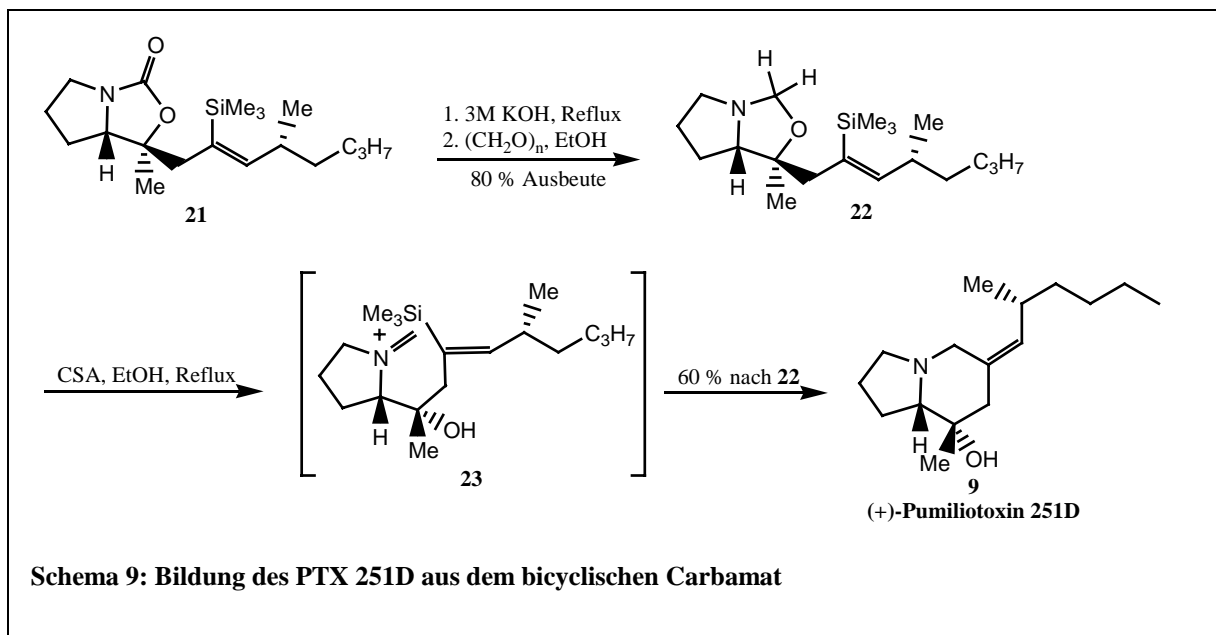
Zu Beginn dieser Totalsynthese stand der Aufbau des chiralen Epoxides **14**, das aus einem Prolin-Derivat hergestellt wurde. Dazu gingen sie in einem nicht stereospezifischen Ansatz von dem *N*-Carbobenzyloxy-*L*-prolinmethylester **12** aus, den sie mit Methylmagnesiumiodid erst zu dem entsprechenden Alkohol und anschließend mit Thionylchlorid zu dem Alken **13** umsetzten. Die Doppelbindung wurde daraufhin mit *m*-Chlorperbenzoesäure (*Prileschajew*-Reaktion) quantitativ zu den Epoxiden **14** und **15**, die in gleichen Mengen gebildet wurden, oxidiert (Schema 7).



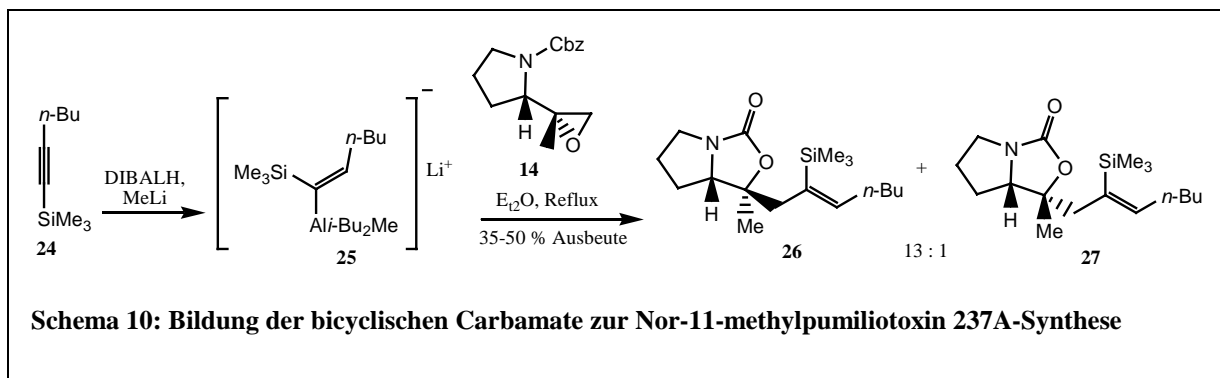
Um das Iminium-Vinylsilan-System mit der zu dem PTX **251D** gehörenden Seitenkette zu erhalten, wurde 1-Heptin-3-on (**16**) mit *B*-3-pinanyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonan (9BBN) zu 1-Heptin-3-ol (**17**) reduziert. Das Proton des Alkins wurde durch eine Trimethylsilylgruppe ersetzt und der Alkohol mit Essigsäurechlorid zu dem Silylcarbonat **18** verestert. Dieses wurde in einer Organocuprat-Kupplung zu dem 3-Methylsilylalkin **19** umgesetzt. DIBALH addierte im nächsten Schritt an die Dreifachbindung des Heptins und bildete das Silylalanat **20**, welches direkt mit dem Epoxid **14** umgesetzt und so unter Abspaltung von Benzylalkohol das bicyclische Carbamat **21** erhalten wurde (Schema 8).



Zur Synthese des Pumiliotoxins **251D** (**9**) wurde das gebildete Carbamat **21** über den korrespondierenden Aminoalkohol zum Oxazolidin (**22**) umgesetzt. Durch langsames Erwärmen in Ethanol mit *d*-10-Camphersulfonsäure (CSA) öffnete sich der cyclische Ether und es bildete sich das bicyclische Gerüst des Pumiliotoxins und damit das angestrebte PTX **251D** (**9**, Schema 9).

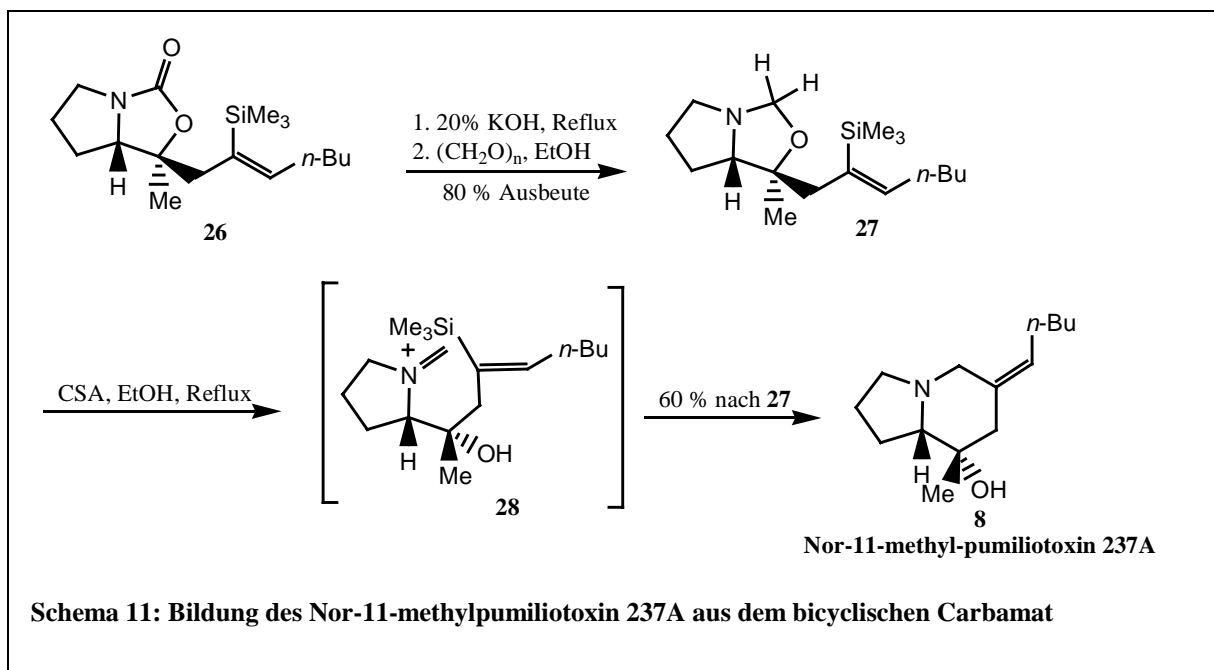


Vor der Totalsynthese des PTX **251D** testeten *Overman* et al. ihren Ansatz an dem Nor-11-methylpumiliotoxin **237A** (**8**). Dieses PTX-Derivat besitzt am C11-Atom keine Methylgruppe, was die Synthese etwas erleichtert, da ein Chiralitätszentrum weniger vorhanden ist. Ausgehend von Silylheptin **24**, das zu dem Alanat **25** umgesetzt und anschließend mit dem Epoxid **14** gekuppelt wurde, erhielten sie ein Gemisch der beiden Carbamate **26** und **27**. Dabei lag das erwünschte Carbamat **26** in einem 13-fachen Überschuß vor (Schema 10).



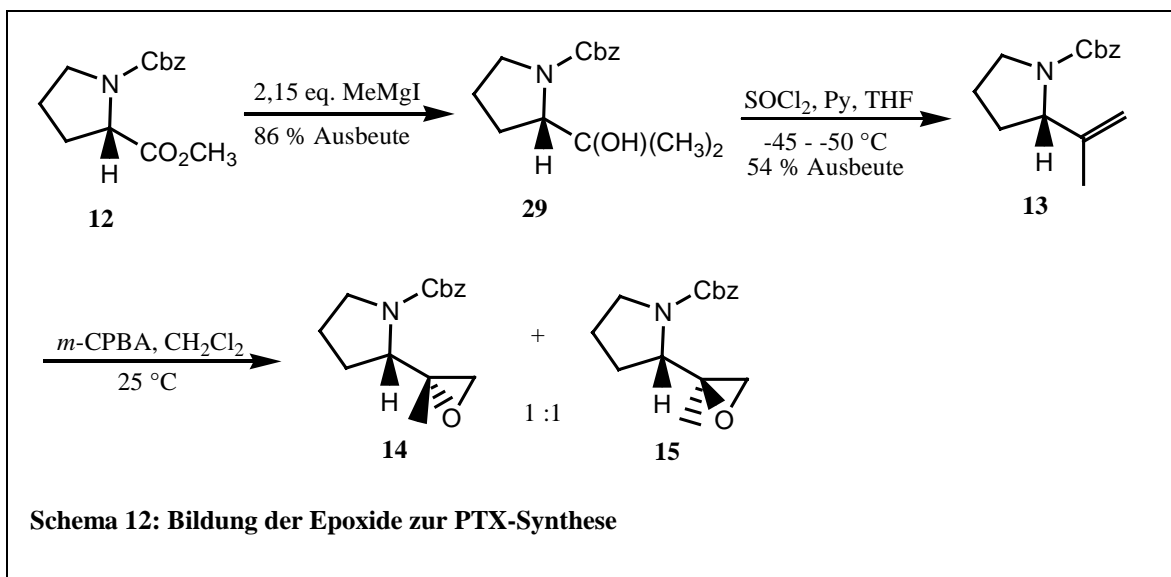
Das Carbamat **26** wurde nun, wie schon in Schema 9 für das PTX **251D** gezeigt, zu dem Nor-11-methylpumiliotoxin **237A** umgesetzt (Schema 11).

Diese von *Overman* publizierten Synthesen stellten den ersten praktikablen und stereospezifischen Ansatz zum PTX A-Gerüstsystem dar. Die Gesamtausbeute der Synthese, ausgehend von Prolinester **12**, betrug etwa 6% .⁸²

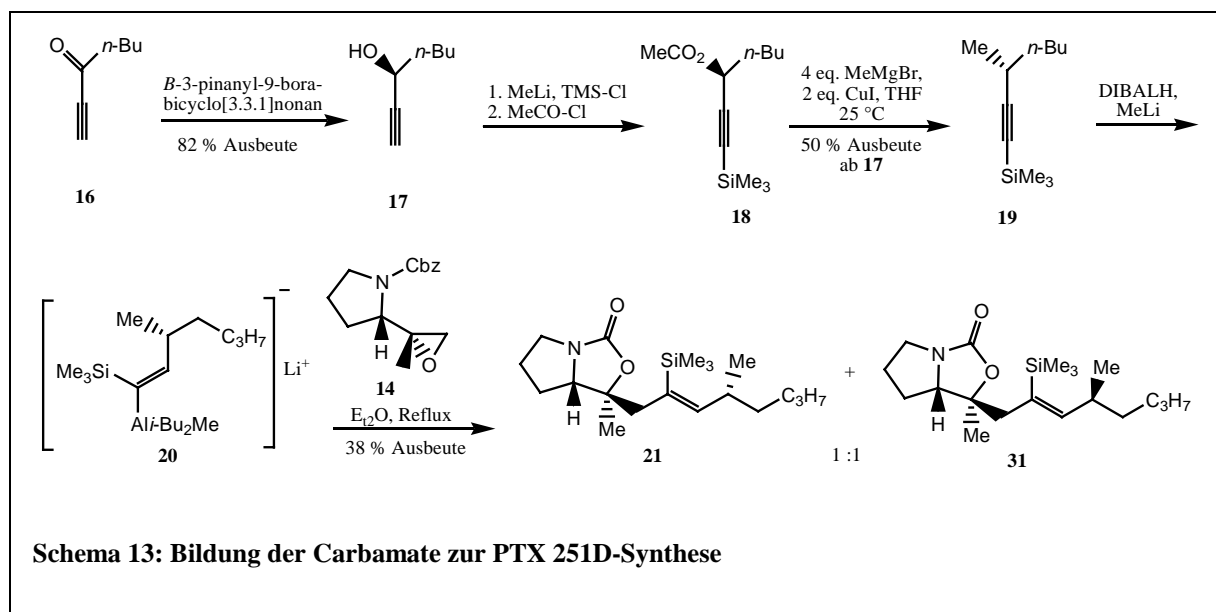


1984 publizierten *Overman* et al. eine Totalsynthese des Pumiliotoxins **251D** (**9**), das sie schon 1981 synthetisiert hatten, sowie die erste Totalsynthese des Pumiliotoxins **B** (**11**). Dieses unterschied sich durch seine ungesättigte, längere Seitenkette und die dort vorhandenen Hydroxygruppen von dem PTX **251D** (**9**).

Die Synthese des PTX **251D** (**9**) entsprach dabei weitgehend der schon 1981 veröffentlichten Synthese. Aus Prolinester **12** wurden über den Prolinalkohol **29** und das Alken **13** die Epoxide **14** und **15** als racemisches Gemisch gebildet. Die Epoxide konnten anschließend durch Chromatographie mit Silicagel getrennt und enantiomerenrein erhalten werden (Schema 12).

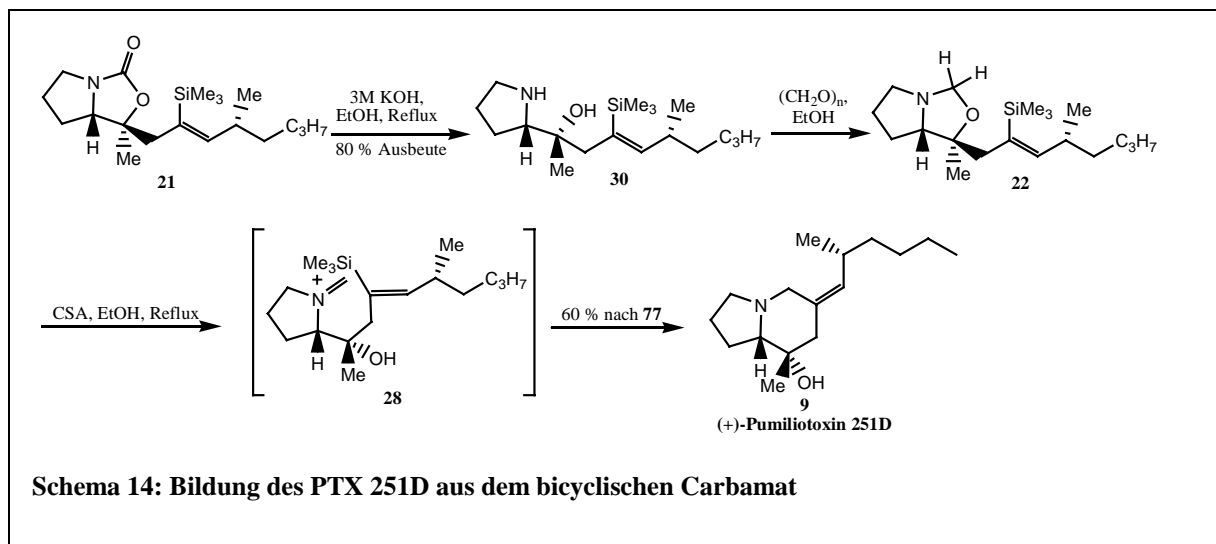


Auch das Alanat **20** wurde wie schon 1981 in mehreren Schritten aus dem 1-Heptin-3-on (**16**) erhalten. Das Heptin **16** öffnete das Epoxid **14** in refluxierenden Diethylether, und in einer intramolekularen Alkoxy-Acylierung wurden die Carbamate **21** und **31** in gleichen Mengen erhalten (Schema 13).



Schema 13: Bildung der Carbamate zur PTX 251D-Synthese

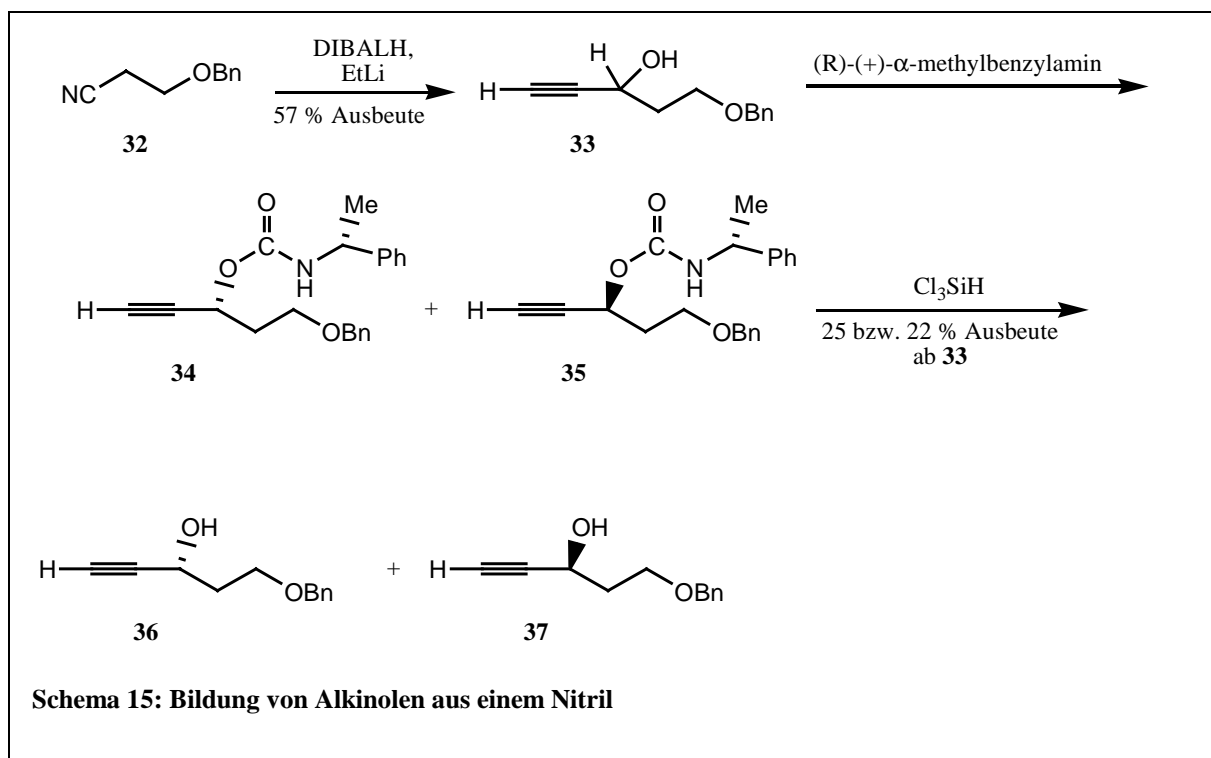
Die beiden Carbamate wurden chromatographisch getrennt und das Carbat **21** durch hydrolytische Spaltung mit ethanolischer KOH-Lösung in den Aminoalkohol **30** umgewandelt. Der Aminoalkohol **30** ließ sich nur unter Schwierigkeiten aufreinigen und wurde deshalb direkt mit Paraformaldehyd zu dem Cyclopentaoxazolidin **22** umgesetzt. In siedenden Ethanol und Anwesenheit von Camphersulfonsäure wurde durch Ringöffnung das Übergangsprodukt **28** und durch anschließenden Ringschluß das PTX **251D** erhalten (Schema 14).



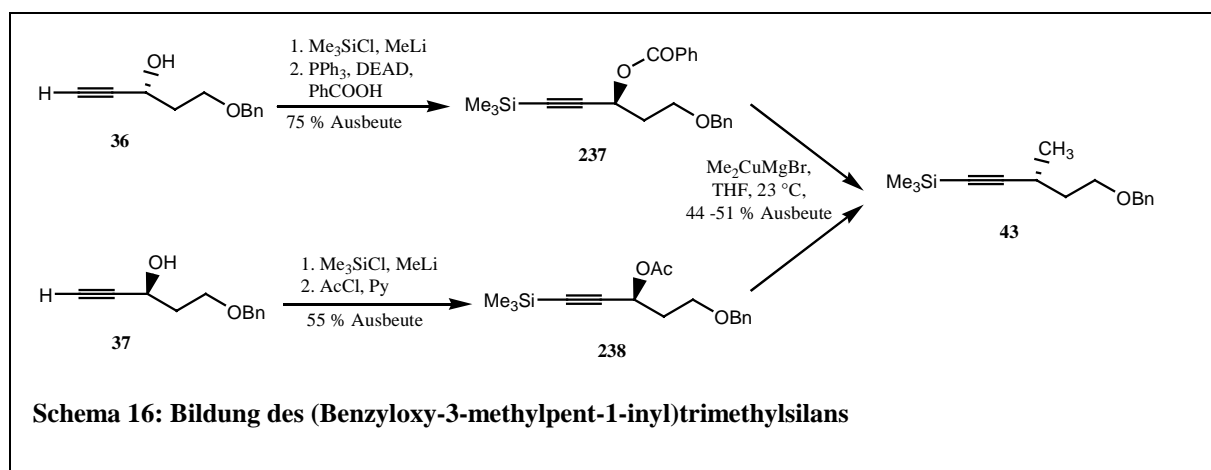
Schema 14: Bildung des PTX 251D aus dem bicyclischen Carbat

Zur Synthese des Pumiliotoxins **B** wurde ein ähnlicher Ansatz gewählt, wie er schon bei dem PTX **251D** erfolgreich gewesen ist. Das Silylakin wurde dahingehend verändert, dass es eine terminale Hydroxygruppe erhielt, um dort weitere Reaktionen zu ermöglichen. Dies war notwendig geworden, da die Stereochemie der Seitenkette zu Beginn der Versuche nicht bekannt gewesen ist und mit diesem Ansatz eine Variation der Seitenkette problemlos möglich war.

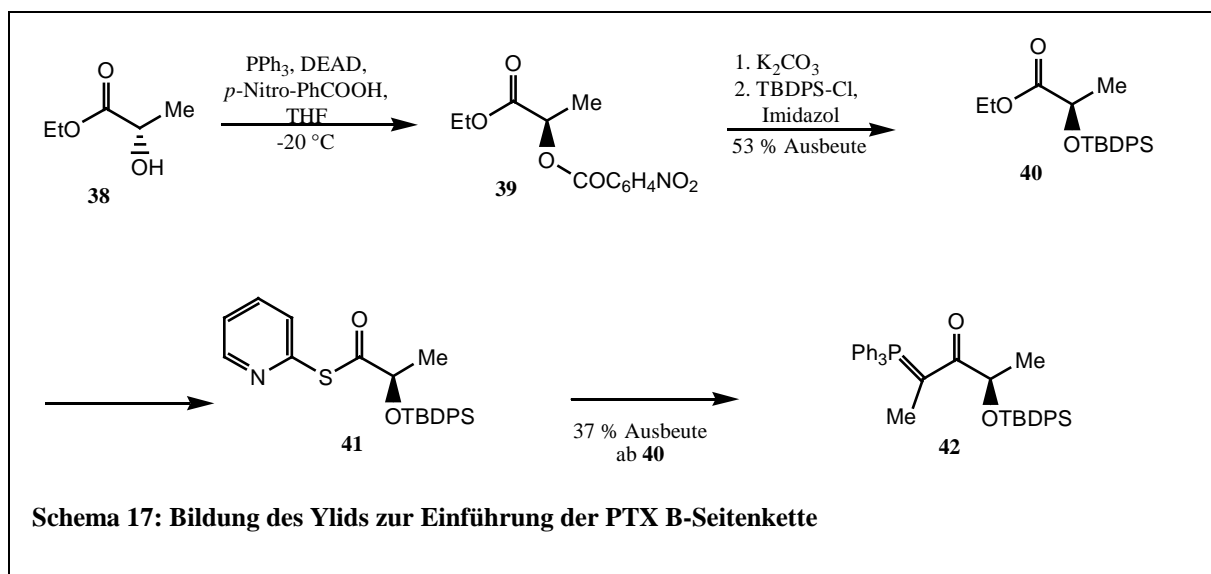
Das kommerziell erhältliche Nitril **32** wurde mit Di-*iso*-Butylaluminiumhydrid und Ethyllithium zu einem racemischen Gemisch des Propargylalkohols **33** umgesetzt. Aus dem Propargylalkohol wurden durch Reaktion mit (*R*)-(+)- α -Methylbenzylamin die Carbamate **34** und **35** gebildet. Die Carbamate wurden chromatographisch getrennt und dann durch Trichlorsilan die jeweiligen Alkinole gebildet (Schema 15).



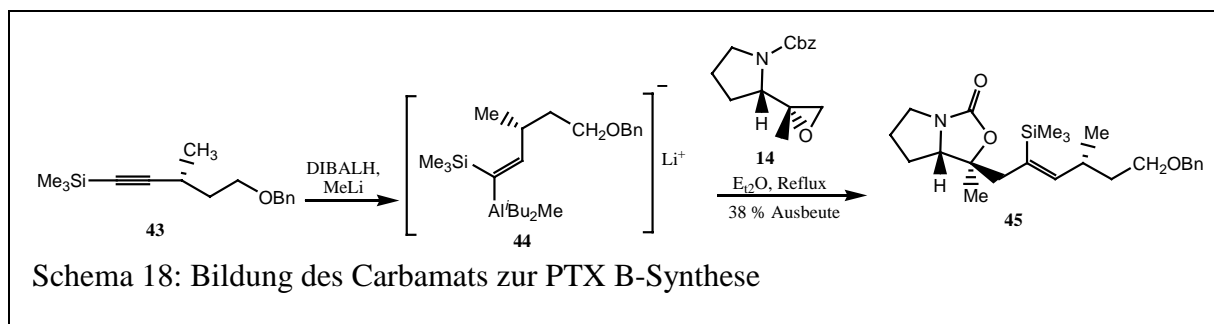
Die so erhaltenen Alkinole sollten zu dem benötigten 3-Methyl-Silylalkin **43** umgesetzt werden. Alkinol **36** wurde dazu silyliert und in einer Mitsunobu-Inversion zu Ester **237** umgesetzt. Alkinol **37** wurde ebenfalls silyliert und anschließend der sekundäre Alkohol acetyliert. Die so erhaltenen Ester **237** und **238** wurden jeweils mit Me_2CuMgBr in THF in einer Inversion des Stereozentrums zu dem (Benzyloxy-3-methylpent-1-ynyl)trimethylsilan **43** umgesetzt. Das Alkin wurde vor der Weiterverwendung chromatographisch gereinigt (Schema 16).



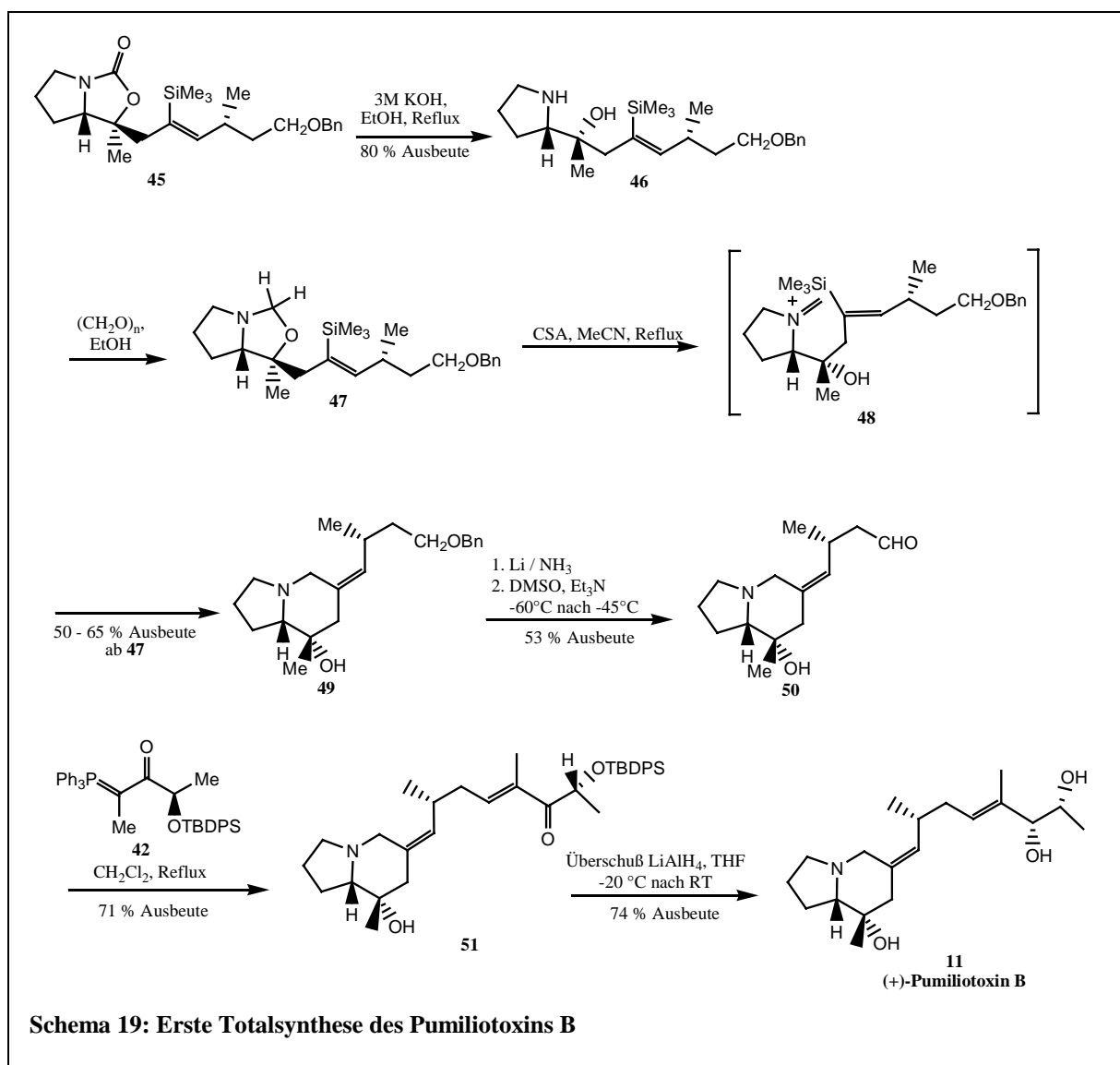
Zur Bildung des dritten Eduktes, mit dem die Seitenkette des PTX **B** eingeführt werden sollte, wurde Ethyl-*L*-Lactat (**38**) in einer *Mitsunobu*-Inversion zum (*R*)-*p*-Nitrobenzoyl ester (**39**) umgesetzt. Durch Kaliumcarbonat in wasserfreiem Ethanol wurde der Ester gespalten und anschließend die alkoholische Hydroxygruppe mit TBDPS geschützt (**40**). Über den 2-Pyridinethioester **41** bildete sich das benötigte Ylid **42** (Schema 17).



Zur Synthese des Pumiliotoxins **B** (**11**) wurde Silylalkin **43** mit DIBALH und Methyllithium zu dem korrespondierenden Alanat **44** umgesetzt. Dieses reagierte mit Epoxid **14** in siedendem Ethanol zu Carbamat **45** (Schema 18). Dabei war ein Unterschuß an Methyllithium einzusetzen, da sonst das gebildete Carbamat zerstört wurde.

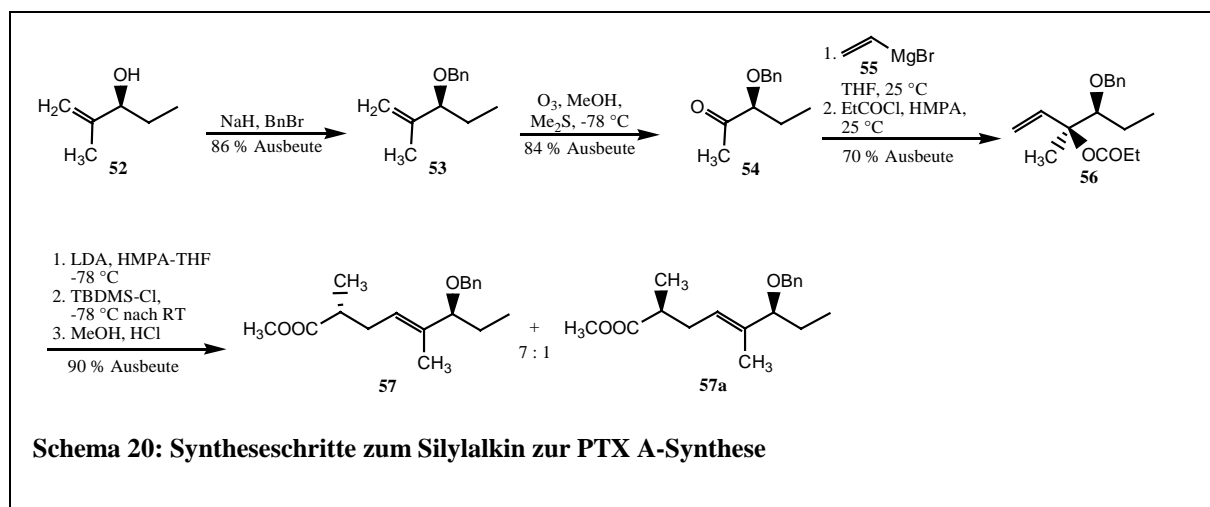


Im gebildeten Carbamat **45** wurde durch basische Hydrolyse das Ringsystem geöffnet und der Aminoalkohol **46** gebildet, welcher durch ethanolische Paraformaldehyd-Lösung zu dem Cyclopentaoxazolidin **47** umgesetzt wurde. Durch Camphersulfonsäure in siedendem Acetonitril wurde das Übergangsprodukt **48** erhalten, das sofort weiter zu dem benzylgeschützten (Z)-Alkylidenindolizidin **49** führt. Mit Li/NH₃ wurde der Alkohol entschützt und dieser anschließend mit DMSO in Triethylamin zum Aldehyd **50** oxidiert.



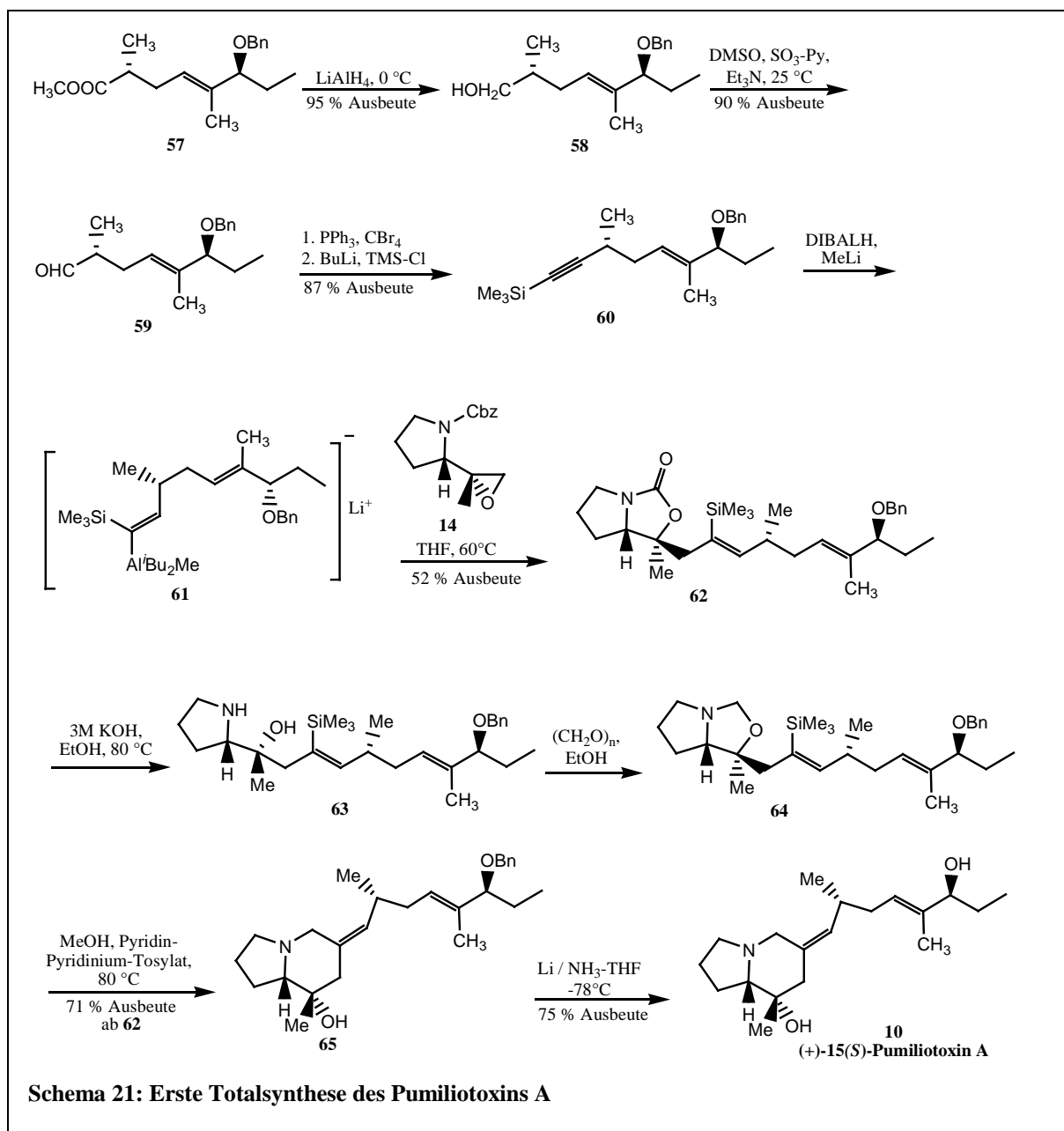
Dieser Aldehyd wurde in einer *Wittig*-Reaktion in siedendem Methylenchlorid mit Ylid **42** zu Enon **51** umgesetzt. Das gezeigte (*E*)-Enantiomer wurde dabei ausschließlich gebildet. In einer *threo*-selektiven Reduktion des Enons mit Lithium-Aluminium-Hydrid im Überschuß wurde die Keto-Gruppe zum Alkohol umgewandelt und die TBDMS-Schutzgruppe der zweiten Hydroxygruppe entfernt. Nach chromatografischer Reinigung wurde Pumiliotoxin **B** in einem *threo-erythro*-Verhältnis von 15:1 erhalten. Eine Trennung der beiden Isomere war weder mit Gaschromatographie noch mit HPLC möglich (Schema 19). Diese erste Totalsynthese des Pumiliotoxins **B** ausgehend von *N*-((benzyloxy)carbonyl)-*L*-prolin (**12**), Ethyl-*L*-lactat (**38**) und 5-(benzyloxy)-1-pentin-3-ol (**33**) erreichte eine Ausbeute von 1,8% bezogen auf das *N*-((benzyloxy)carbonyl)-*L*-prolin **12** bzw. von 1,3% bezogen auf den Alkohol **33**.⁸³

Ein Jahr nach der erfolgreichen Synthese des Pumiliotoxins **B** stellten *Overman* und *Lin* eine Synthese des Pumiliotoxins **A** vor. Da die Stereochemie dieses PTX-Derivats bekannt war, stützt sich diese Synthese auf *Overmans* Arbeiten aus dem Jahr 1981, bei denen die komplette Seitenkette mit dem Silylalkin eingeführt wird. Zur Synthese des Silylalkins **60** wurde die Hydroxygruppe des Enols **52** mit einer Benzyl-Schutzgruppe versehen und das entstandene Alken **53** mit Ozon zum benzylgeschützten 3-Hydroxy-propan-2-al **54** umgesetzt. In einer *Grignard*-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid (**55**) und anschließender Acylierung wurde Propanal **54** zu Vinylester **56**. Durch LDA/HMPA und anschließende Silylierung wurde eine *Claisen-Ireland*-Umlagerung eingeleitet. Die so entstandene Carbonsäure wurde mit Methanol zu den Produkten **57** und **57a** verestert (Schema 20).



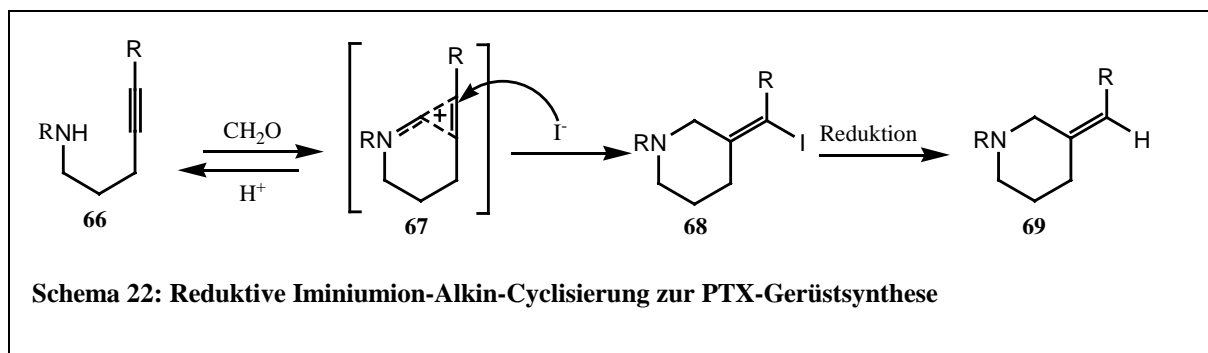
Der Ester **57** wurde erst mit LiAlH zum primären Alkohol **58** reduziert und anschließend mit DMSO /SO₃-Pyridin zum Aldehyd **59** oxidiert. Nach einer von *Corey* und *Fuchs* entwickelten

Methode reagierte der Aldehyd zum benötigten Silylalkin **60**. Das Silylalkin wurde zum Alanat **61** umgesetzt, welches das Epoxid **14** stereoselektiv öffnete und so zum Carbamat **62** führte. Durch hydrolytische Spaltung mit ethanolischer KOH-Lösung bildete sich der Aminoalkohol **63**, der mit Paraformaldehyd zu dem Cyclopentaoxazolidin **64** reagierte. Im nächsten Schritt wurde zuerst der Ring geöffnet und anschließend in einer Iminiumion-Vinylsilan-Cyclisierung das geschützte PTX A (**65**) gebildet. Durch Entschützung des C15-Alkohols erhielt man das gewünschte Pumiliotoxin A (**10**, Schema 21). Die Ausbeute dieser Synthese lag mit 5% über der vorangegangener Synthesen von PTX-Derivaten.⁹²

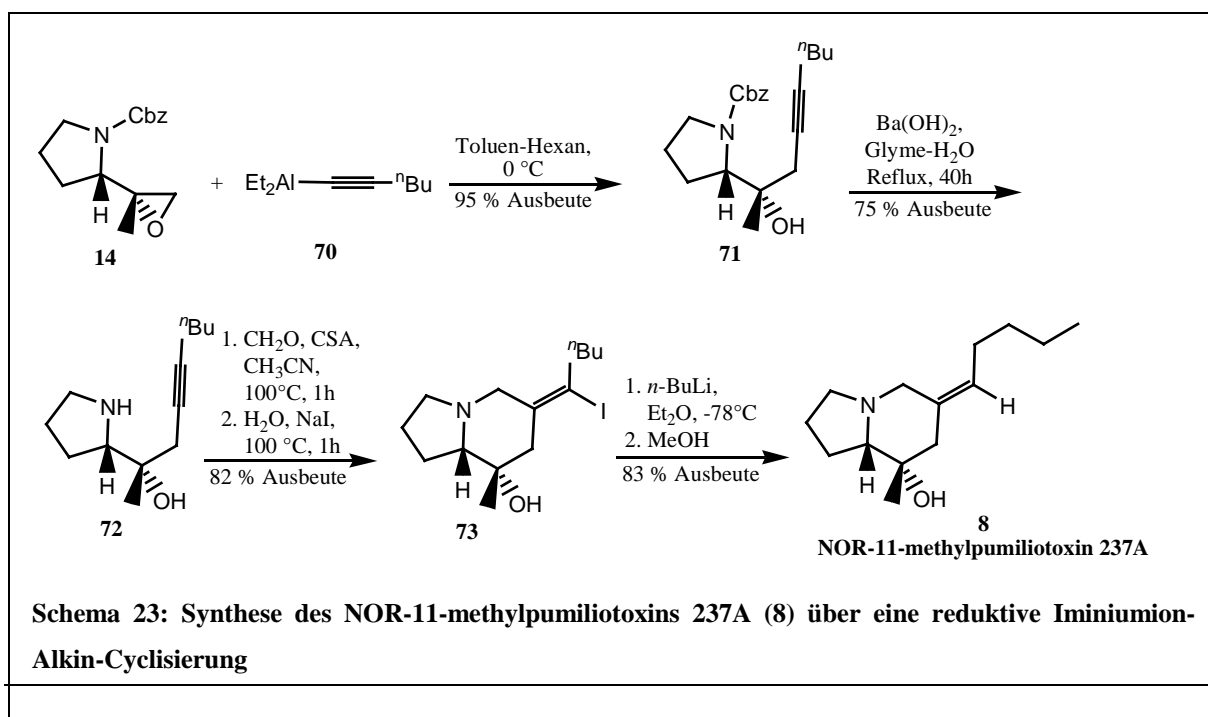


Nach seiner 1986 publizierten Totalsynthese des Pumiliotoxins A, bei der er eine Iminiumion-Vinylsilan-Cyclisierung verwendete, veröffentlichte *Overman* 1988 eine Syntheseroute, der

als Schlüsselschritt eine reduktive Iminiumion-Alkin-Cyclisierung zugrunde lag. Dabei wurden ein internes Iminiumkation und eine externes Hydridanion an ein Alkin gebunden. Diese Reaktion beruhte auf der Erkenntnis, daß einfache Alkine, die normalerweise mit den vorhandenen Iminiumkationen in nicht-nucleophiler Umgebung unreaktiv sind, bei Anwesenheit von Iodid oder anderen starken Kohlenstoffnucleophilen mit den schwachen Iminiumionen stereoselektiv cyclisieren. (Schema 22).

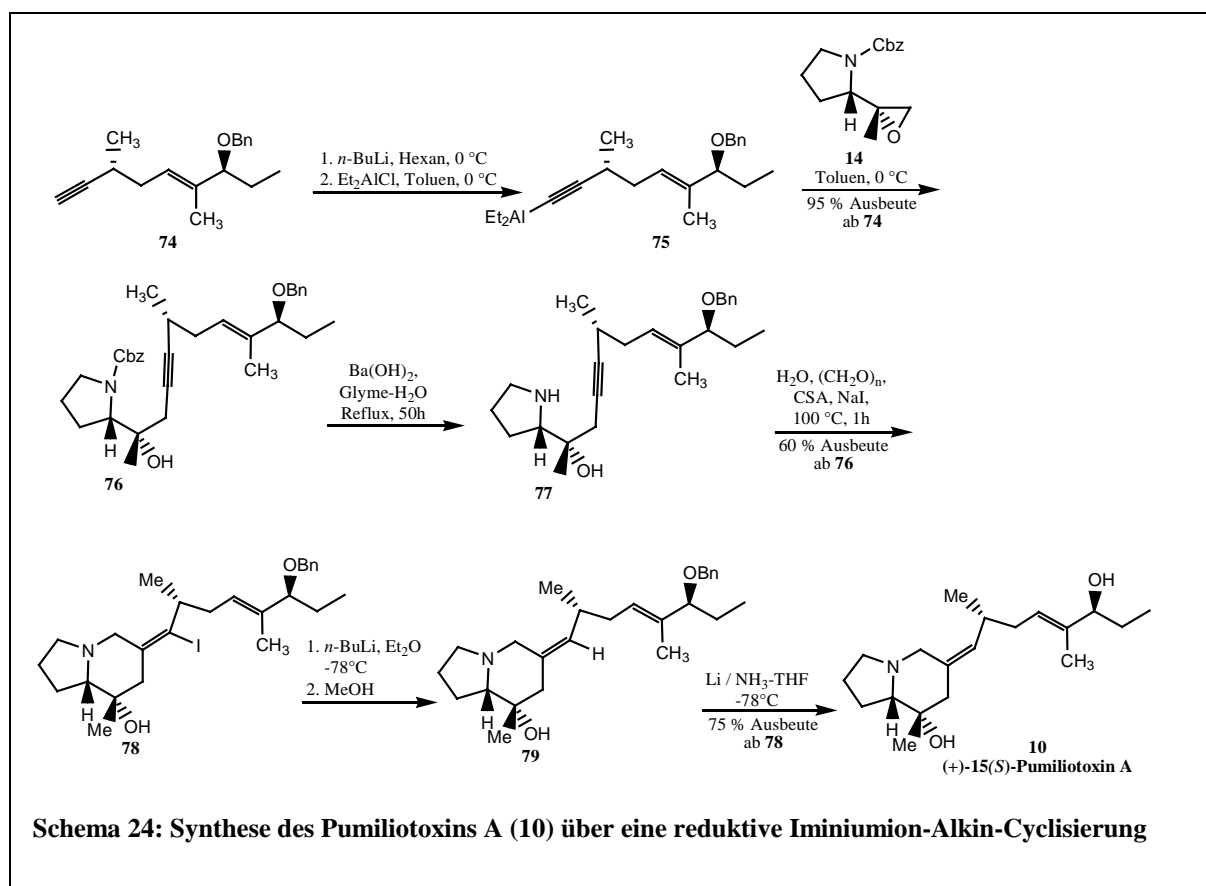


Um die Funktionalität dieser Reaktion zu testen, setzten *Overman* et al. sie zuerst zur Synthese des einfacheren NOR-11-methylpumiliotoxins **237A** (**8**) ein. Dazu gingen sie von Epoxid **14** aus, das sie, durch Reaktion mit einem Alkinalanat (**70**) öffneten. Durch basische Hydrolyse wurde die Schutzgruppe entfernt und so das dem hypothetischen Molekül **66** entsprechende Alkin **72** gebildet. In einer Reaktion mit Formaldehyd und Camphersulfonsäure und anschließender Addition eines Iodids erhielt man das Gerüstsystem des Pumiliotoxins (**73**). Da die Seitenkette mit dem Alkinalanat eingeführt wurde, ergab sich nach reduktiver Entfernung des Iodids und darauf folgenden Quenchings mit Methanol das NOR-11-methylpumiliotoxin **237A** (**8**, Schema 23).



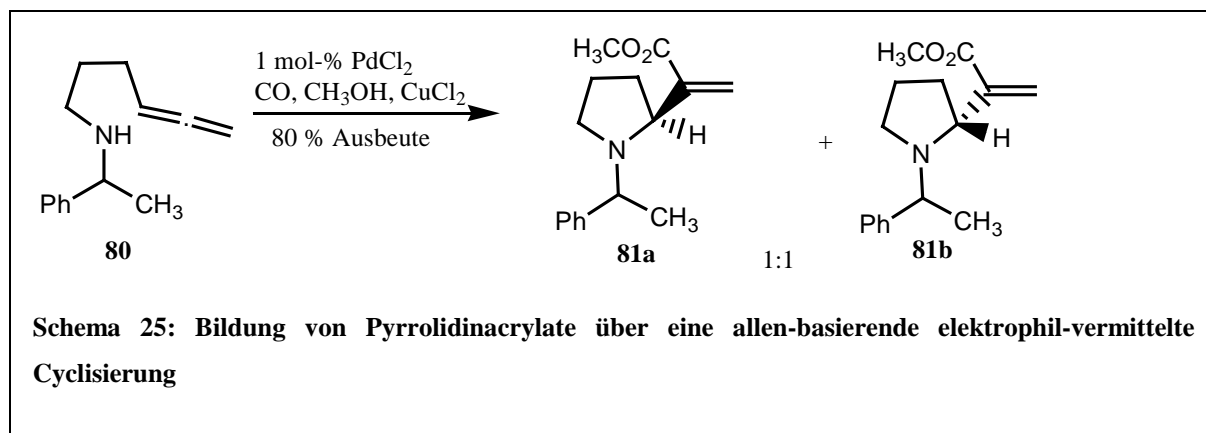
Da diese Methode ihre Leistungsfähigkeit bei der Synthese des NOR-11-methylpumiliotoxins **237A** (**8**) unter Beweis gestellt hat, führte *Overman* auch die Synthese des Pumiliotoxins A nach dieser Methode durch. Dazu stellte er aus dem Alkin **74**, das schon die komplette Funktionalität der PTX A-Seitenkette, teils in geschützter Form, beinhaltetete, Alanat **75** her, das im nächsten Schritt Epoxid **14** nach bewährter Methode öffnete und Verbindung **76** ergab. Nach Entschützung (**77**) und Bildung des Iminiumkations wurde durch Zugabe von Iodid der Ringschluß ausgeführt (**78**).

Durch Substitution des Iods am Alken durch einen Wasserstoff (**79**) und die Entschützung der Hydroxygruppe der Seitenkette ergab sich als Produkt Pumiliotoxin A (**10**) in einer Gesamtausbeute von 43 % (Schema 24).⁹⁴

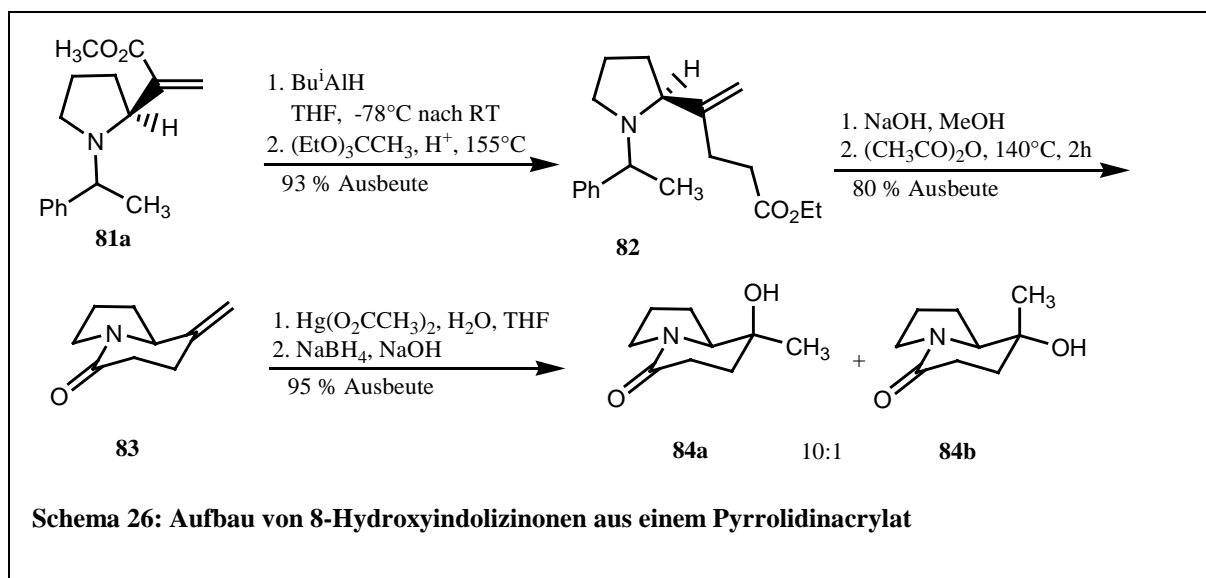


1991 stellten *Fox* und *Gallagher* eine neue Syntheseroute zu den Pumiliotoxinen vor. Sie gingen dabei nicht von einem Prolin-Derivat aus, sondern wählten als Edukt das *N*-(1-phenylethyl)hexa-4,5-dien-1-amin **80**. Das π -System dieses Allens ist dabei in eine elektrophil-vermittelte Cyclisierung eingebunden. Die sterisch anspruchsvolle Gruppe am Stickstoffatom diente dabei zur Kontrolle der Stereochemie. Dieses Konzept wurde schon erfolgreich mit Ag^{I} als elektrophilem Auslöser der Cyclisierung etabliert. Trotz der

schlechteren Stereoselektivität wurde statt Ag^{I} Pd^{II} eingesetzt und unter carbomethoxilierenden Bedingungen die Pyrrolidinacrylate **81a** und **81b** erhalten (Schema 25).

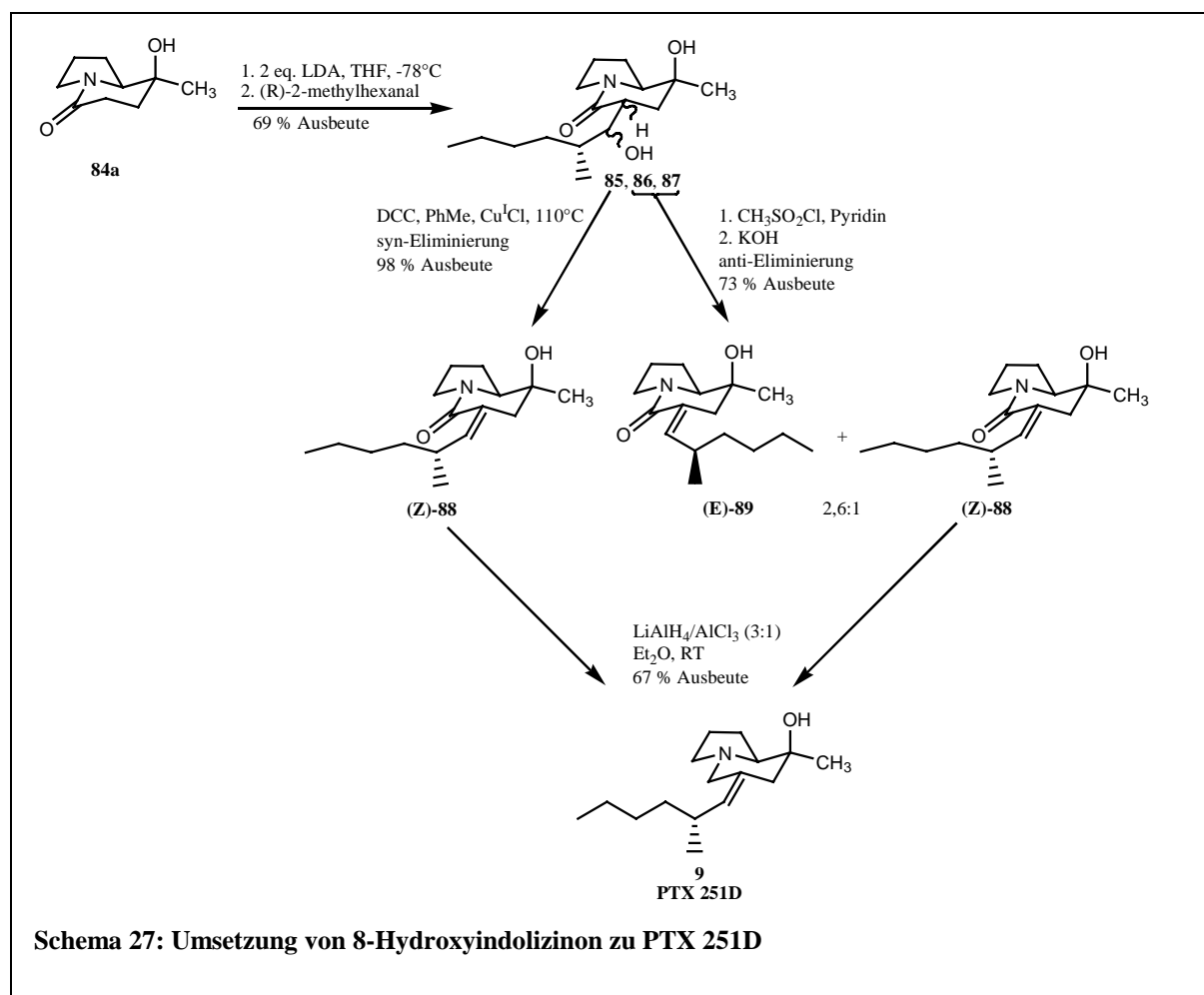


Das Pyrrolidinacrylat **81a** wurde zum Allylalkohol reduziert und unter *Claisen*-Bedingungen zu Ester **82** umgelagert. Basische Hydrolyse dieses Esters und Umsetzung des entstehenden Natriumcarboxylates mit Essigsäureanhydrid führte direkt zu dem bicyclischen Lactam **83**. In diesem Schritt wurde nicht nur das Gerüstsystem des Pumiliotoxins aufgebaut, sondern gleichzeitig auch noch die nun nicht mehr benötigte α -Methylbenzylgruppe des Stickstoffs entfernt. Lactam **83** stellte ein gutes Edukt für die Pumiliotoxinsynthesen dar, da es alle für die weiteren Umsetzungen notwendigen funktionellen Gruppen besitzt. Das exocyclische Methylen erlaubte die Einführung des tertiären Alkohols an C8-Position, und das Carbonyl des Lactams diente zur Unterstützung der Einführung der (*Z*)-Alkyliden-Seitenkette an C6-Position. Eine Hydroxymercurierung mit anschließender Reduktion erzeugt die 8-Hydroxyindolizinone **84a** und **84b**. Durch Racemattrennung mit *tris*-europium(III) ($\text{Eu}[\text{hfc}]_3$) wurde das Indolizinon **84a** enantiomerenrein erhalten (Schema 26).

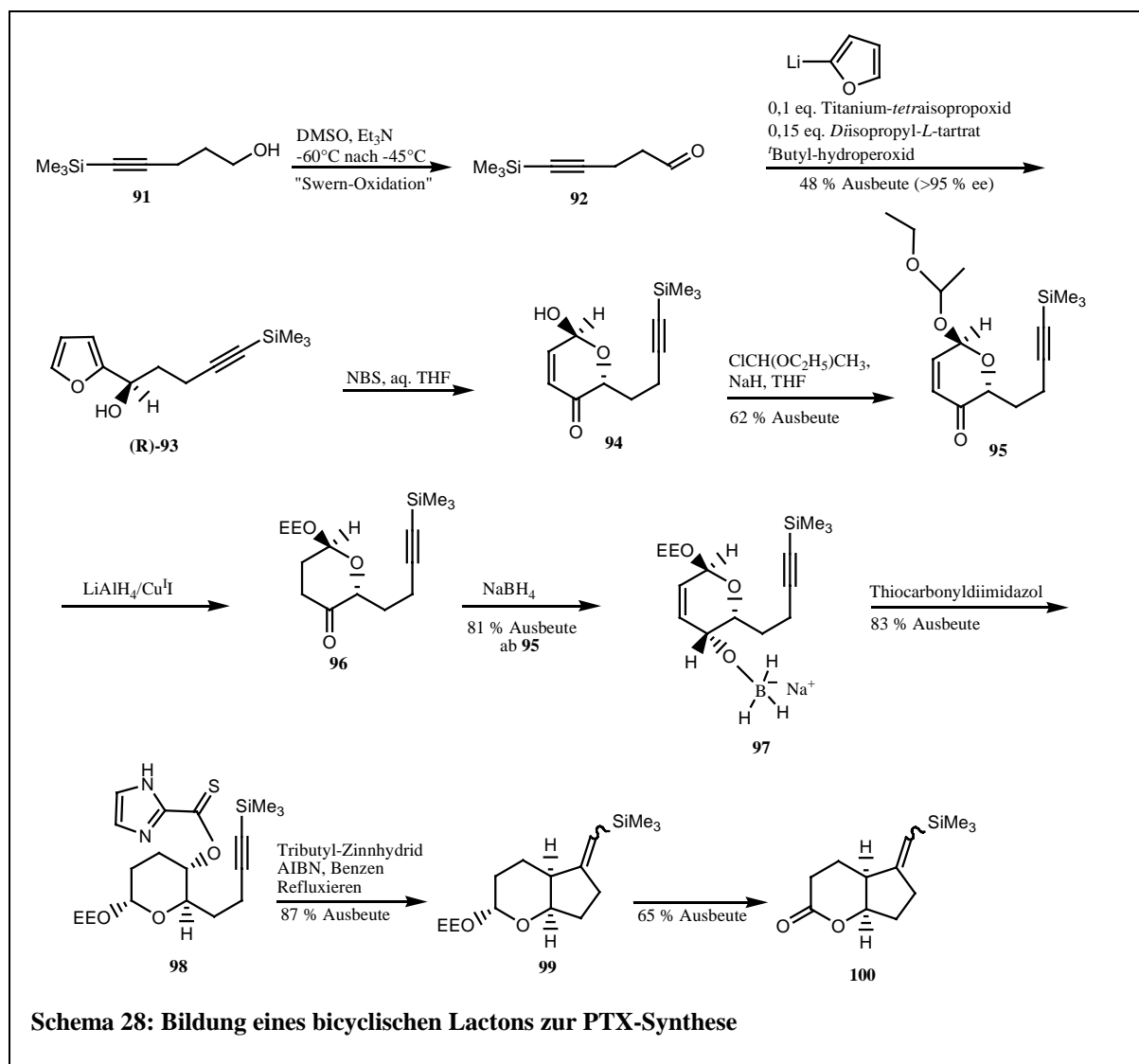


Für die weiteren Reaktionen wurde aber das Enantiomergemisch verwendet. Die Deprotonierung der Indolizinone **84a** und **84b** und die nachfolgende Addition des entstandenen Enolates an (*R*)-2-Methylhexanal ergab eine Mischung der drei Aldole **85**, **86** und **87** in 69% Ausbeute. Das in 27% Ausbeute erhaltene Isomer **85** wurde einer *syn*-Eliminierung mit DCC und $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cl}$ unterzogen und (*Z*)-**88** erhalten. Die verbliebenen Isomere **86** und **87** wurden in einer *anti*-Eliminierung zu einer 2,6:1-Mischung von (*E*)-**89** und (*Z*)-**88** umgesetzt. Die tertiäre Hydroxylgruppe in C8-Position der Indolizinone **84a** und **84b** trat nicht in Wechselwirkung mit den durchgeführten Umsetzungen, so dass ein Schutz dieser Gruppe nicht notwendig war. Eine [1.2]-Reduktion der ungesättigten Lactamfunktionalität von (*Z*)-**88** mit $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ ergab das Pumiliotoxin **251D** (**9**) in 67 % Ausbeute (Schema 27).

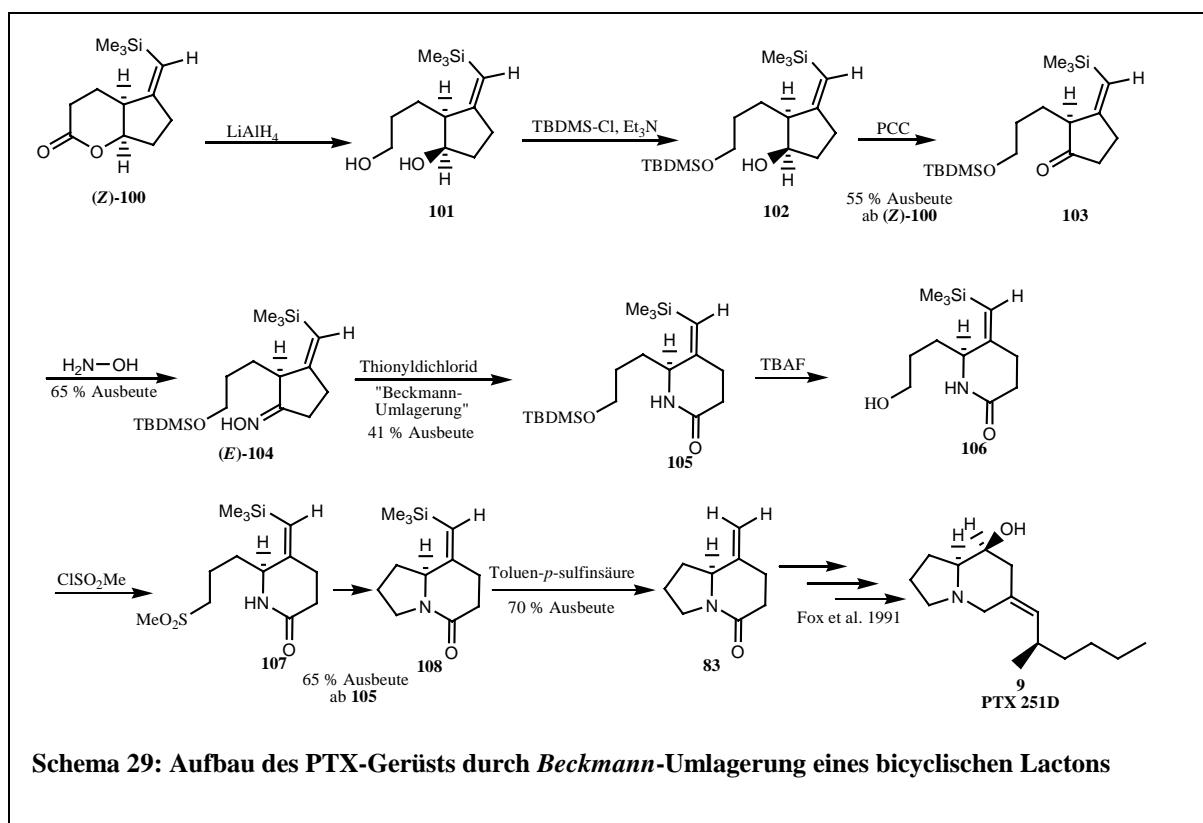
Dieser neue Ansatz von Fox und Gallagher zu Pumiliotoxin **251D** (**9**) in 6,3 % Gesamtausbeute in neun Schritten stellte einen vielversprechenden Ansatz zur Synthese weiterer Pumiliotoxine dar.⁸⁴



1994 publizierten *Honda* et al. eine neue Synthesestrategie für das Pumiliotoxin **251D**. Sie gingen dabei von einem verfügbaren Silylalkinol (**91**) aus, das sie durch Swern-Oxidation zu dem korrespondierenden Aldehyd **92** umsetzten. Durch Addition von 2-Lithiofuran an diesen Aldehyd erhielten sie das Enantiomer (*R*)-**93** in 48 % Ausbeute mit >95 % ee. Eine oxidative Ringumlagerung mit NBS in wässriger THF-Lösung ergab quantitativ Lactol **94**, dessen Hydroxyfunktion im nächsten Schritt als 1-Ethoxyethylether zum Pyranon **95** geschützt wurde. In einer selektiven Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid/Kupfer-(I)-iodid wurde das Keton **96** gebildet, das anschließend zum mit Natriumborhydrid versetzten Alkohol **97** oxidiert wurde. Mit Thiocarbonyldiimidazol ergab sich aus dem Alkohol der Radikalvorläufer **98**. Dieses Imidazolid **98** wurde zu den nicht einzeln isolierbaren Isomeren des Octabicyclononans **99** umgesetzt, welche durch Hydrolyse und anschließende Oxidation die Lactone **100** ergaben (Schema 28).

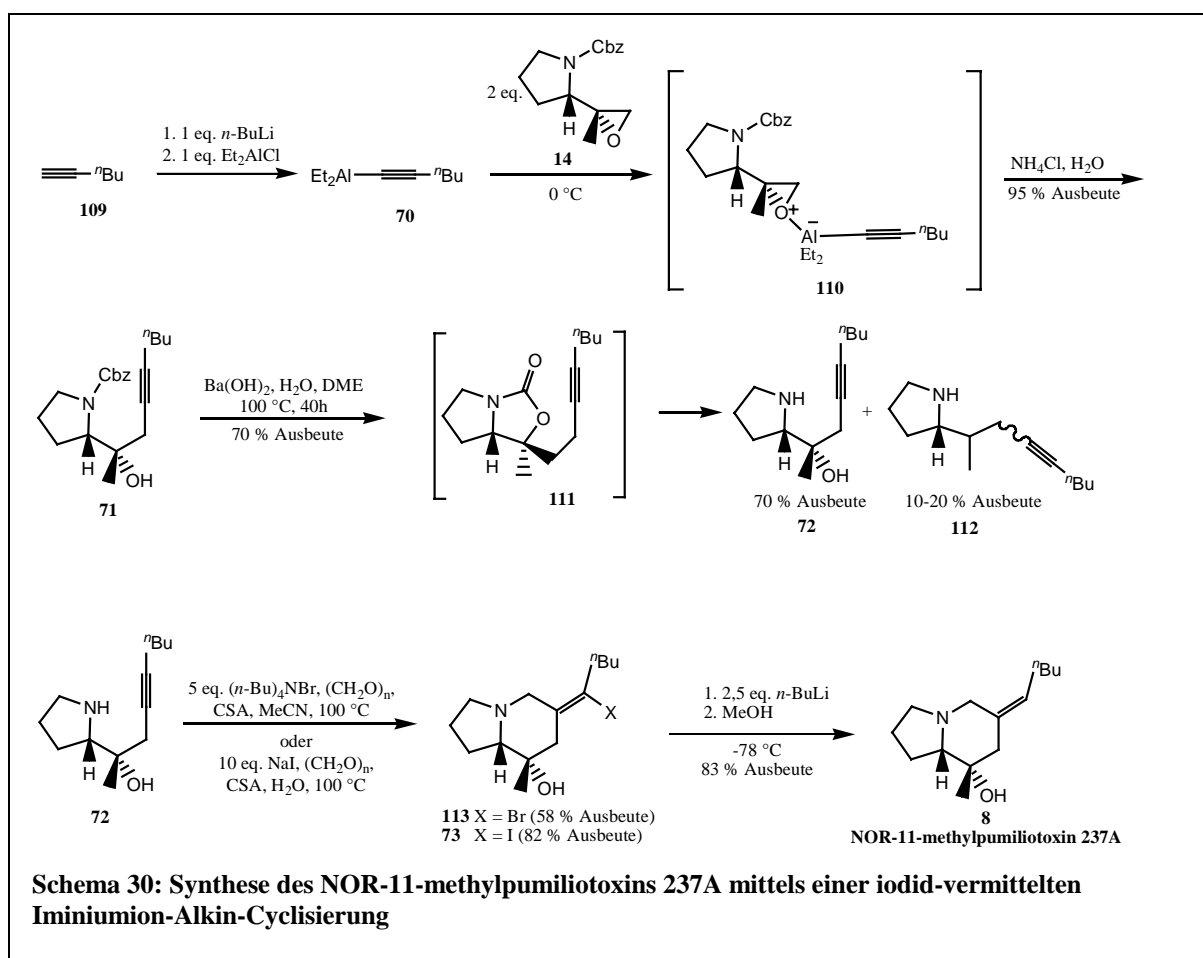


Das silylierte Lacton (Z)-**100** wurde durch LiAlH_4 reduziert und so durch Ringöffnung das monocyclische Diol **101** erhalten. Die primäre Hydroxygruppe wurde durch TBDMS-Chlorid selektiv silyliert (**102**) und der verbleibende sekundäre Alkohol im Anschluß mit PCC zum Cyclopentanon oxidiert (**103**). In einer Umsetzung mit Hydroxylamin wurde das Oxim (E)-**104** als Hauptprodukt erhalten, welches in einer *Beckmann*-Umlagerung mit Thionylchlorid das δ -Lactam **105** ergab. Dieses wurde mit TBAF desilyliert (**106**) und der entstandene primäre Alkohol mesyliert (**107**). In einer intramolekularen Cyclisierung des Mesylesters **107** wurde das silylierte Indolizinon **108** erhalten, das durch Desilylierung mit Toluensulfonsäure zu dem von Fox und Gallagher 1991 synthetisierten Schlüsselmolekül **83** führte, welches Honda et al. nach der von Fox et al. veröffentlichten Synthesevariante zum PTX **251D** (**9**) umsetzten (Schema 29).⁸⁵



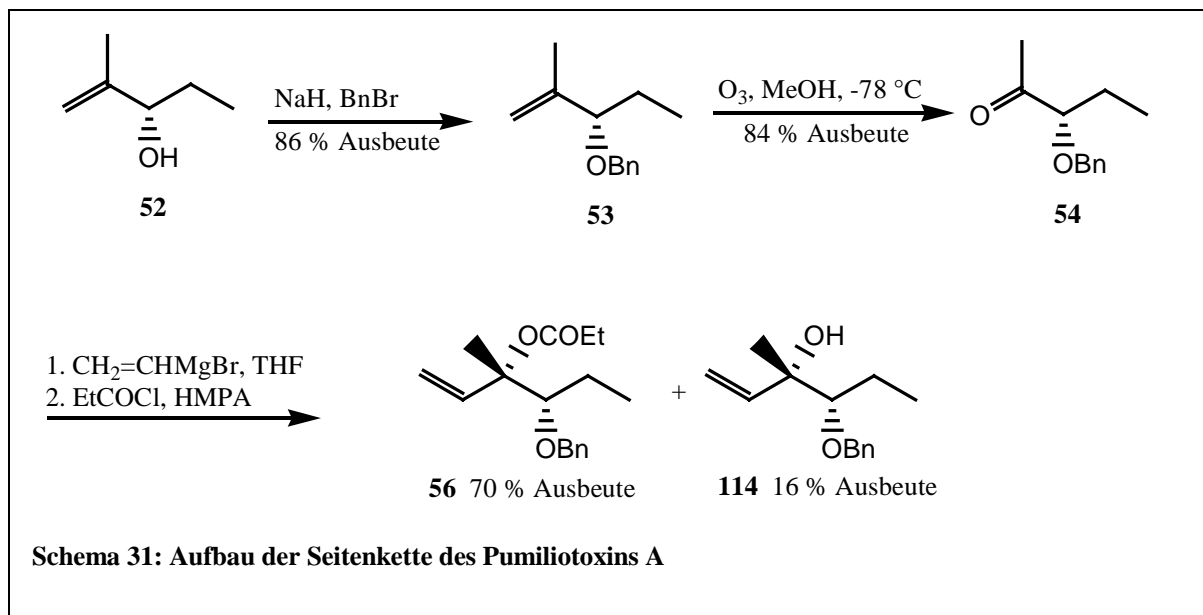
1996 stellten Lin und Overman Synthesen des NOR-11-methylpumiliotoxins **237A** (**8**) sowie der Pumiliotoxine **A** (**10**) und **B** (**11**) vor. Zur Synthese des NOR-11-methylpumiliotoxins **237A** (**8**) deprotonierten sie ein 1-Pentin und setzten es mit Diethylaluminiumchlorid zum korrespondierenden Alanat (**70**) um, welches an das Epoxid **14** anlagerte (**110**) und nach Zugabe von Ammoniumchlorid-Lösung das Alkinol **71** ergab. Von Alkinol **71** wurde mittels basischer Hydrolyse die Cbz-Schutzgruppe entfernt (**111**). Saure Reagenzien würden hier zu einer teilweisen Zerstörung der Dreifachbindung führen. Durch Refluxieren der

Reaktionslösung wurden die beiden Alkinole **72** und **112** in etwa gleichen Mengen gebildet. Alkinol **72** wurde auf zwei verschiedenen Wegen weiter umgesetzt. Mit Tetrabutylammoniumbromid und Paraformaldehyd wurde das Bromoalkylidenindolizidin **113** erhalten, während die Reaktion mit Natriumiodid und Paraformaldehyd das Iodoalkylidenindolizidin **114** sogar in einer bedeutend besseren Ausbeute (82% zu 58%) ergab. Nach Deiodierung mit *n*-Buthyllithium und anschließender methanolischer Aufarbeitung erhielt man das NOR-11-methylpumiliotoxin **237A** (**8**, Schema 30).

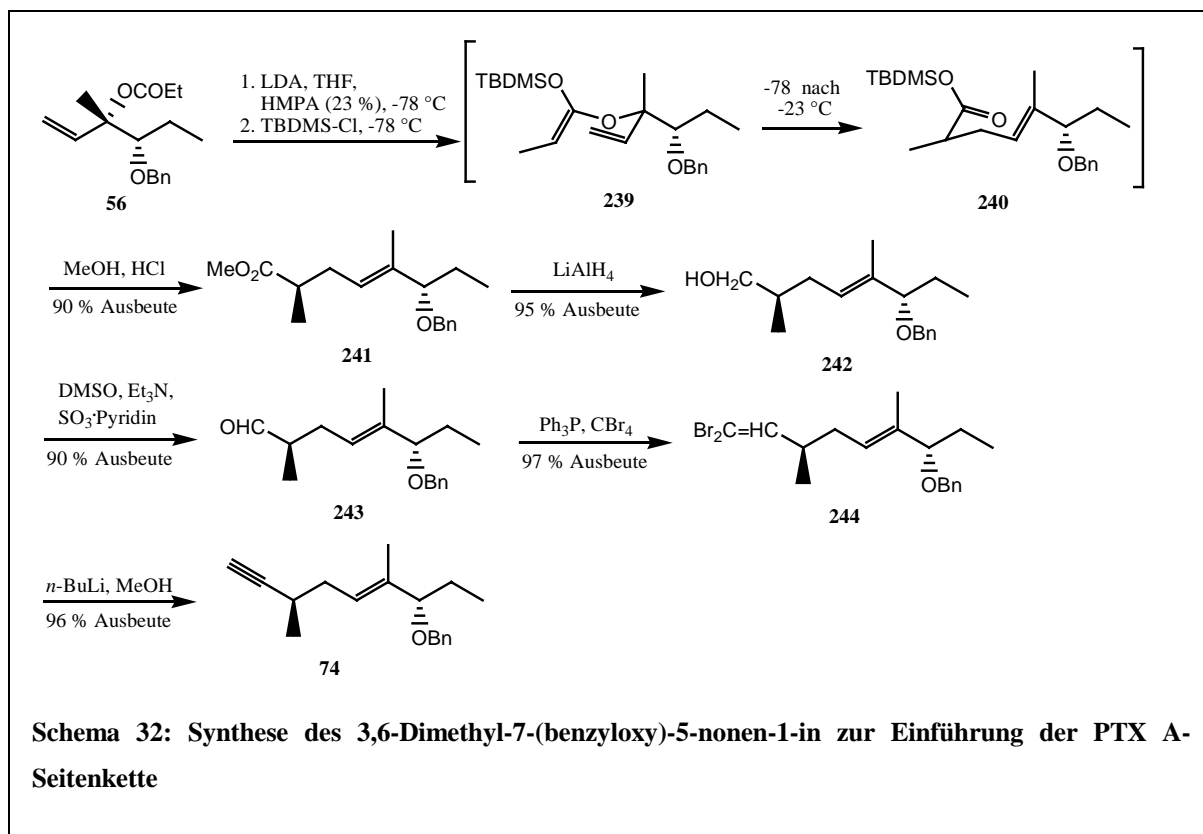


Die Synthese des (+)-15(*S*)-Pumiliotoxins **A** wurde im Anschluß an die erfolgreich verlaufenden Versuche bei der Synthese des NOR-11-methylpumiliotoxin **237A** nach dem gleichen Schema durchgeführt. Ein Unterschied bildete lediglich das verwendete Alkin, da die Seitenkette des Pumiliotoxins **A** länger und darüber hinaus auch noch mit funktionellen Gruppen ausgestattet ist. Das Alkin wurde dabei ausgehend vom 2-Methyl-3-hydroxy-pent-1-en (**52**) dargestellt. Dazu wurde zuerst der Alkohol geschützt (**53**) und dann die Doppelbindung in einer Ozonolyse zum Aldehyd oxidiert (**54**). In einer Grignardreaktion mit

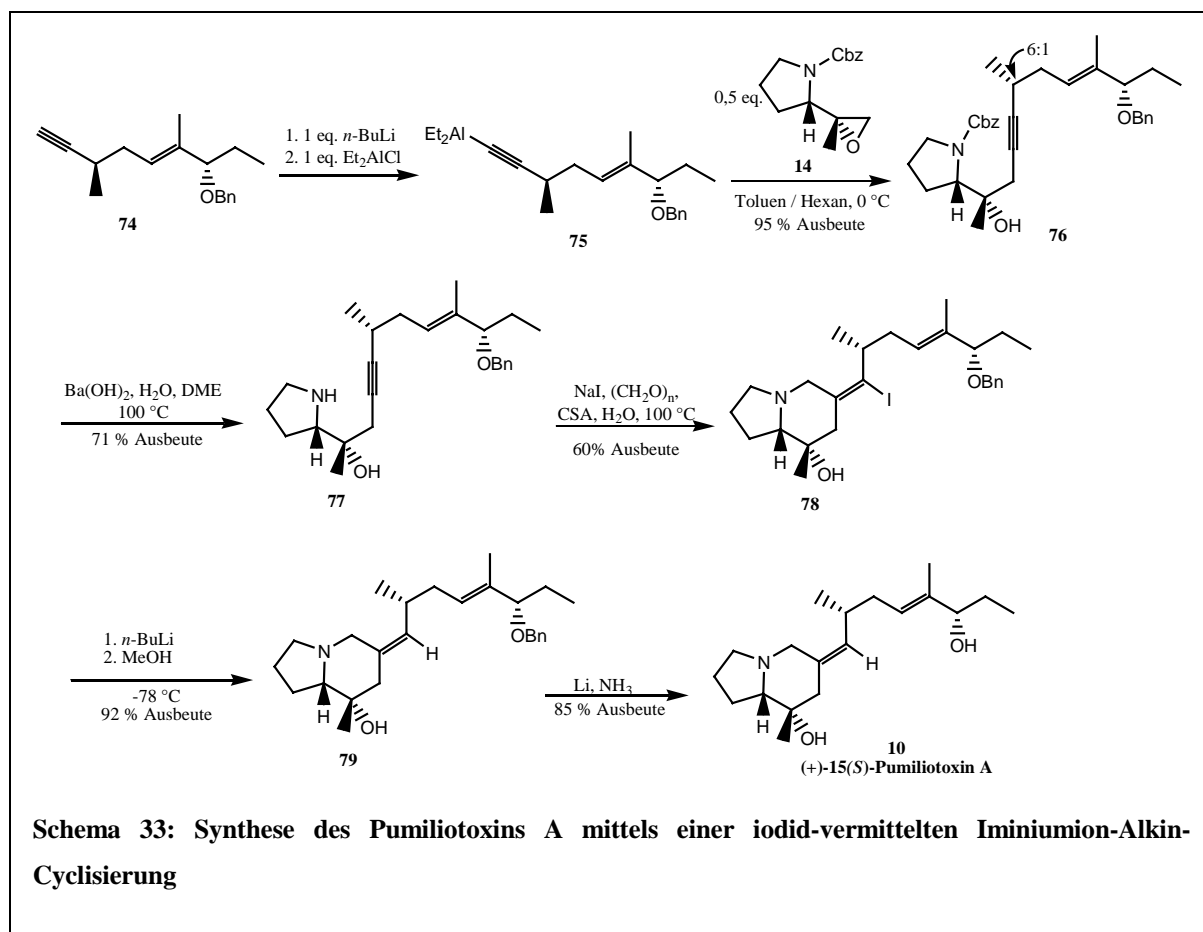
Vinylmagnesiumbromid wurde das Kohlenstoffgerüst verlängert und die dabei entstandene Hydroxy-Funktion geschützt (Schema 31).



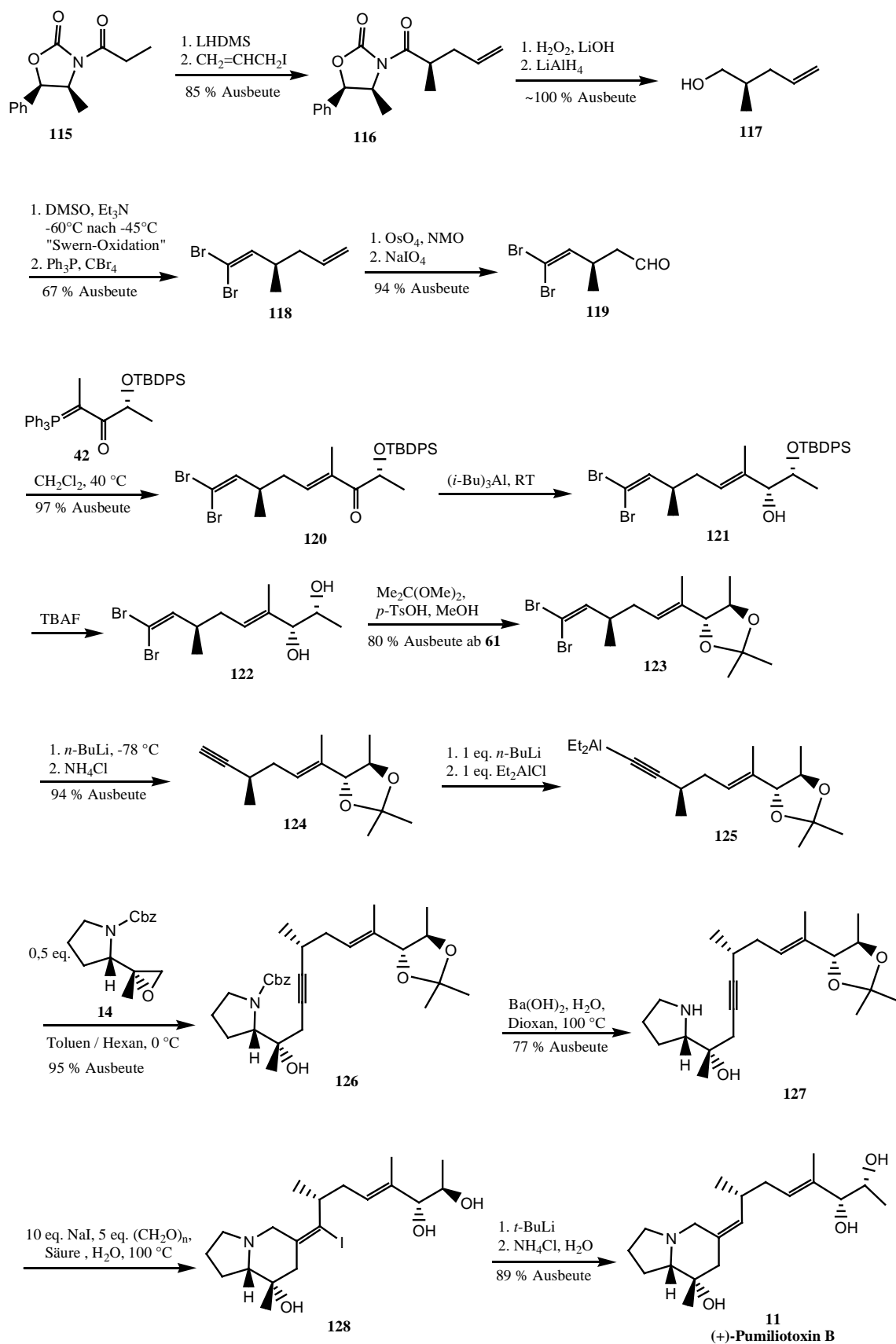
Das geschützte Dihydroxyalken **56** reagierte mit LDA in HMPA-haltigem THF und anschließender *Ireland*-Umlagerung (**239**→**240**) und methanolischer Aufarbeitung zu dem geschützten Hydroxyalkensäuremethylester **241**. Durch Lithiumaluminiumhydrid wurde dieser Ester selektiv zum primären Alkohol (**242**) reduziert, um anschließend mit DMSO zum



korrespondierenden Aldehyd (**243**) oxidiert worden zu sein. Eine Dibrommethylierung mit Triphenylphosphin und Tetrabromkohlenstoff ergab das 3,6-Dimethyl-7-(benzyloxy)-1,1-dibrom-1,5-nonadien **244**. Durch selektive Reduktion mit *n*-Buthyllithium in Methanol wurde das zur Einführung der Seitenkette des Pumiliotoxins **A** benötigte geschützte Alkin **74** erhalten (Schema 32). Durch terminale Deprotonierung des 1-Alkins und anschließende Umsetzung mit Diethylaluminiumchlorid wurde das Alanat **75** erhalten, das im nächsten Schritt das Epoxyd **14** öffnete und Pyrrolidinderivat **76** bildete. Dabei entstand in sechsfachem Überschuß das gewünschte (*R*)-5-Methylderivat. Durch basische Hydrolyse wurde selektiv die Schutzgruppe des Stickstoffatoms entfernt (**77**) und wie bei der NOR-11-methylpumiliotoxin **237A**-Synthese (Schema 30) in einer iodid-vermittelten Iminium-Alkin-Cyclisierung das bicyclische Gerüstsystem der Pumiliotoxine aufgebaut (**78**). Nach Deiodierung, methanolischer Aufarbeitung (**79**) und anschließender finaler Entschützung der Hydroxyfunktion am 15C-Atom wurde das Pumiliotoxin **A** (**10**) erhalten (Schema 33).

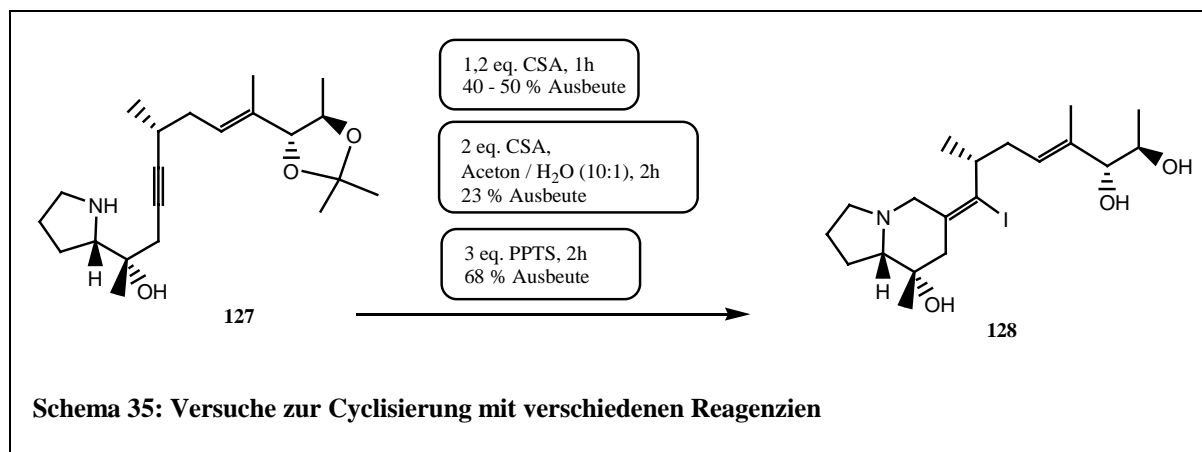


Nachdem sowohl die Synthese des NOR-11-methylpumiliotoxins **237A** wie auch die des Pumiliotoxins **A** geglückt waren, stellten *Lin* et al. mit dieser Methode noch das an der Seitenkette höher substituierte Pumiliotoxin **B** her. Dazu gingen sie vom enantiomerenreinen Propyloxazolidinon **115** aus, das sie mit Lithiumhexamethyldisilazid terminal deprotonierten und dann mit dem 3-Iodprop-1-en kuppelten (**116**). Durch Entfernung des Oxazolidinonrests mit basischer Wasserstoffperoxidlösung und anschließender Reduktion der entstandenen Säure mit Lithiumaluminiumhydrid erhielten sie das methylierte ω -Hydroxy- α -alken (**117**). Mittels einer *Swern*-Oxidation stellten sie den korrespondierenden Aldehyd und aus diesem das 1,1-Dibrom-3-methyl-1,5-hexadien **118** her. Durch regioselektive Osmylierung der terminalen Vinylfunktion und Aufarbeitung mit Natriumiodatlösung wurde das Pentenal **119** erhalten. Dieses wurde in einer *Wittig*-Reaktion an das Phosphoran **42** kondensiert, so dass sich Enon **120** bildete. Die Zugabe von Tri-*i*-Butylaluminiumhydrid reduzierte selektiv den Aldehyd zum Alkohol **121** und TBAF entfernte die TBDPS-Schutzgruppe der zweiten Alkoholfunktion (**122**). Die beiden *trans*-ständigen Hydroxygruppen wurden anschließend mit 2,2-Dimethoxypropan gemeinsam geschützt (**123**) und das entstandene Dibromalken zum Alkin reduziert (**124**). Das durch terminale Deprotonierung des Alkins und darauf folgende Umsetzung mit Diethylaluminiumchlorid gebildete Alanat öffnete das Epoxid **14** und bildete das Cbz-geschützte Pyrrolidin-Derivat **126**, welches durch basische Hydrolyse entschützt wurde (**127**). Mit Natriumiodid im Überschuß und Paraformaldehyd in saurer, wässriger Lösung cyclisierte **127** zu dem iodierten Pumiliotoxin **B** (**128**). Das Iodid wurde reduktiv entfernt und nach Aufarbeitung mit wässriger Ammoniumchloridlösung das angestrebte Pumiliotoxin **B** (**11**) erhalten (Schema 34).

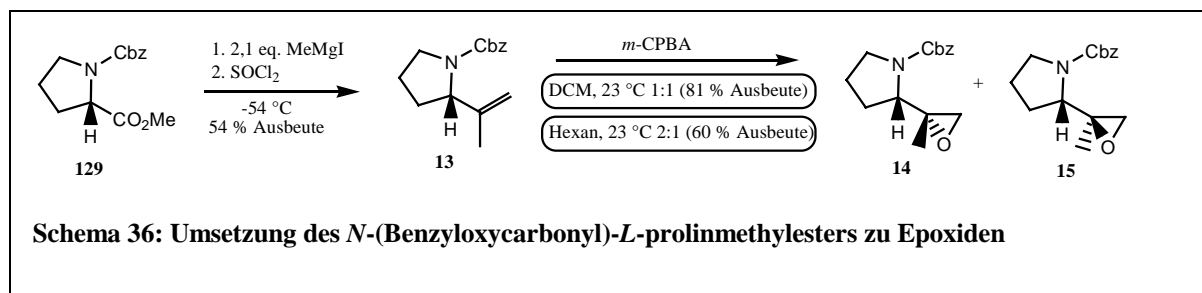


Schema 34: Synthese des Pumiliotoxins B mittels einer iodid-vermittelten Iminiumion-Alkin-Cyclisierung

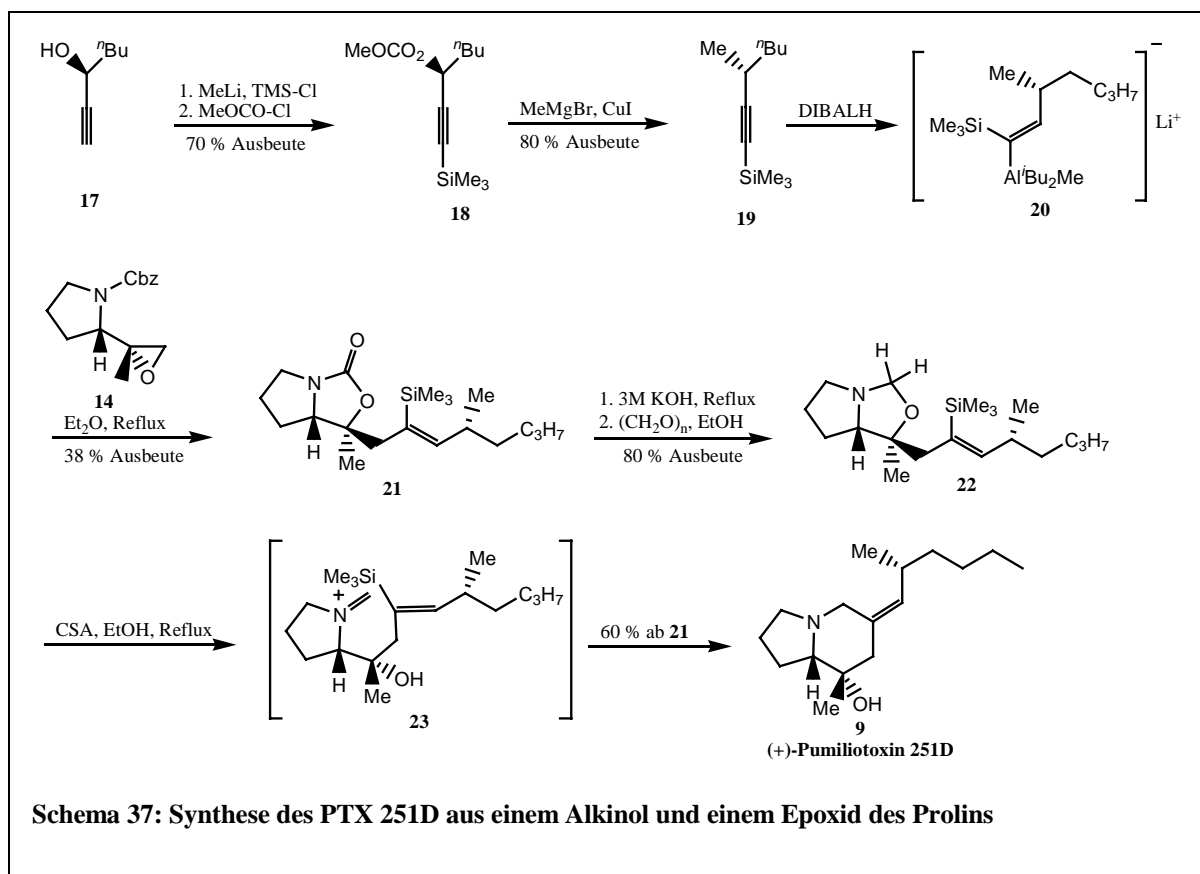
Die Cyclisierung zum PTX-Gerüstsystems führten *Lin et al.* mit verschiedene Reagenzien durch. Mit einem leichten Überschuß an CSA war die Ausbeute mit 40-50% nur mäßig. Ein höherer Überschuß an CSA führte dabei sogar zu einer starken Abnahme der Ausbeute auf etwa 23%, was auf eine konkurrierende Solvolyse am C15-Atom zurückzuführen war. Die Umsetzung mit PPTS ergab mit bis zu 68% die beste Ausbeute. Zur besseren Aufarbeitung wurde bei weiteren Umsetzungen mit dreifachem Überschuß PPTS gearbeitet (Schema 35).⁹³



Franklin und *Overman* lieferten 1996 einen Überblick über die entwickelten Synthesen zur Darstellung der Pumiliotoxine. Dabei stellten sie sowohl die in dieser Literaturarbeit schon aufgeführten Synthesen vor, zeigten aber auch neue Schritte und alternative Wege bei den PTX-Synthesen auf. Für die Synthese des Pyrrolidinepoxids **14** als ein Schlüsselmolekül der meisten PTX-Synthesen verglichen sie zwei verschiedene Lösemittel. Ausgehend vom *N*-(Benzyloxycarbonyl)-*L*-prolinmethylester **129**, den sie mit Methylmagnesiumiodid umsetzten und anschließend aus dem entstandenen tertiären Alkohol durch regioselective Dehydrierung mit Thionylchlorid das Propenyl-Derivat **13** bildeten, oxidierten sie daraus mit *m*-Chloroperbenzoesäure die beiden Epoxide **14** und **15**. Durch Wechsel des Lösungsmittels von DCM zu Hexan wurde zwar die Ausbeute von 81% auf 60% gemindert, jedoch kein racemisches Gemisch sondern ein zweifacher Überschuß des gewünschten Epoxides **14** erhalten (Schema 36).

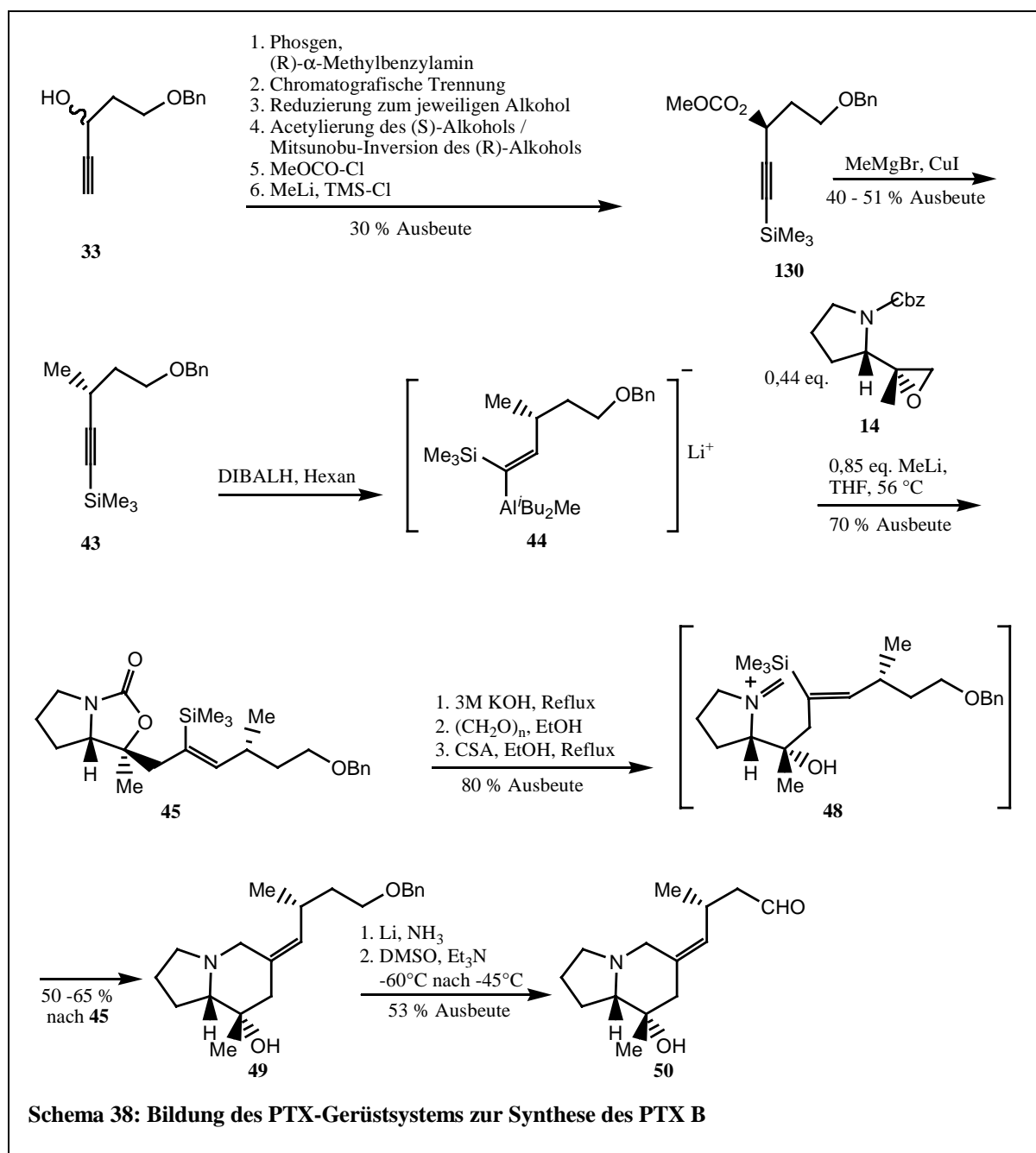


Die 1981 von *Overman* und *Bell* vorgestellte Synthese des PTX **251D** beleuchteten sie erneut. Dabei wurde das Proton des Alkinols durch eine Trimethylsilylgruppe ersetzt und der Alkohol mit Essigsäurechlorid zu dem Silylcarbonat **18** verestert. Dieses wurde in einer Organocuprat-Kupplung zu dem 3-Methylsilylalkin **19** umgesetzt. DIBALH addierte im nächsten Schritt an die Dreifachbindung des Heptins und bildet das Silylalanat **20**, welches direkt mit dem Epoxid **14** umgesetzt wurde, und so das bicyclische Carbamat **21** unter Abspaltung von Benzylalkohol ergab. Zur Synthese des Pumiliotoxins **251D** (**9**) wurde das gebildete Carbamat **21** über den korrespondierenden Aminoalkohol zum Oxazolidin (**22**) umgesetzt. Durch langsames Aufheizen in Ethanol mit *d*-10-Camphersulfonsäure (CSA) öffnete sich der cyclische Ether und es bildete sich das bicyclische Gerüst des Pumiliotoxins und damit das angestrebte PTX **251D** (**9**, Schema 37).

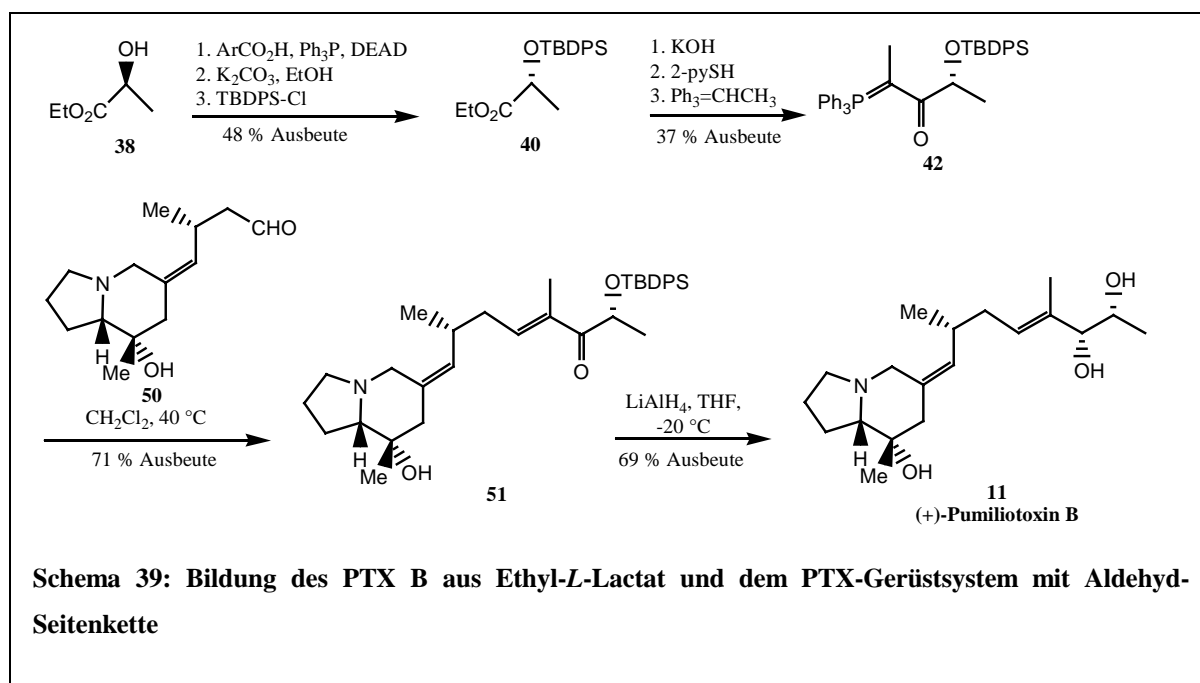


Auch die Synthese des Pumiliotoxins **B** durch *Overman* aus dem Jahr 1984 ergänzte *Franklin* in einigen Punkten. Dabei wurde das Enantiomergemisch von **33** in sechs Schritten zum Silylalkinester **130** umgesetzt. Der so erhaltene Ester **130** wurde mit MeMgBr /CuI ($\rightarrow \text{Me}_2\text{CuMgBr}$) in THF mit einer Inversion des Stereozentrums zu dem (Benzyloxy-3-methylpent-1-ynyl)trimethylsilan **43** umgesetzt. Zur Synthese des Pumiliotoxins **B** (**11**) wurde Silylalkin **43** mit DIBALH zu dem korrespondierenden Alanat **44** umgesetzt. Dieses reagierte

mit Epoxid **14** in THF zu Carbamat **45**. Dabei war ein Unterschuß an Methyllithium einzusetzen, da sonst das gebildete Carbamat zerstört wurde. Im gebildeten Carbamat **45** wurde durch basische Hydrolyse das Ringsystem geöffnet und der Aminoalkohol **46** gebildet, welcher durch ethanolische Paraformaldehyd-Lösung zu einem Cyclopentaoxazolidin umgesetzt wurde. Durch Camphersulfonsäure in siedendem Acetonitril wurde das Übergangsprodukt **48** erhalten, das sofort weiter zu dem benzylgeschützten (Z)-Alkyldenindolizidin **49** führte. Mit Li/NH₃ wurde der Alkohol reduktiv entschützt und dieser anschließend mit DMSO in Triethylamin zum Aldehyd **50** oxidiert (Schema 38).

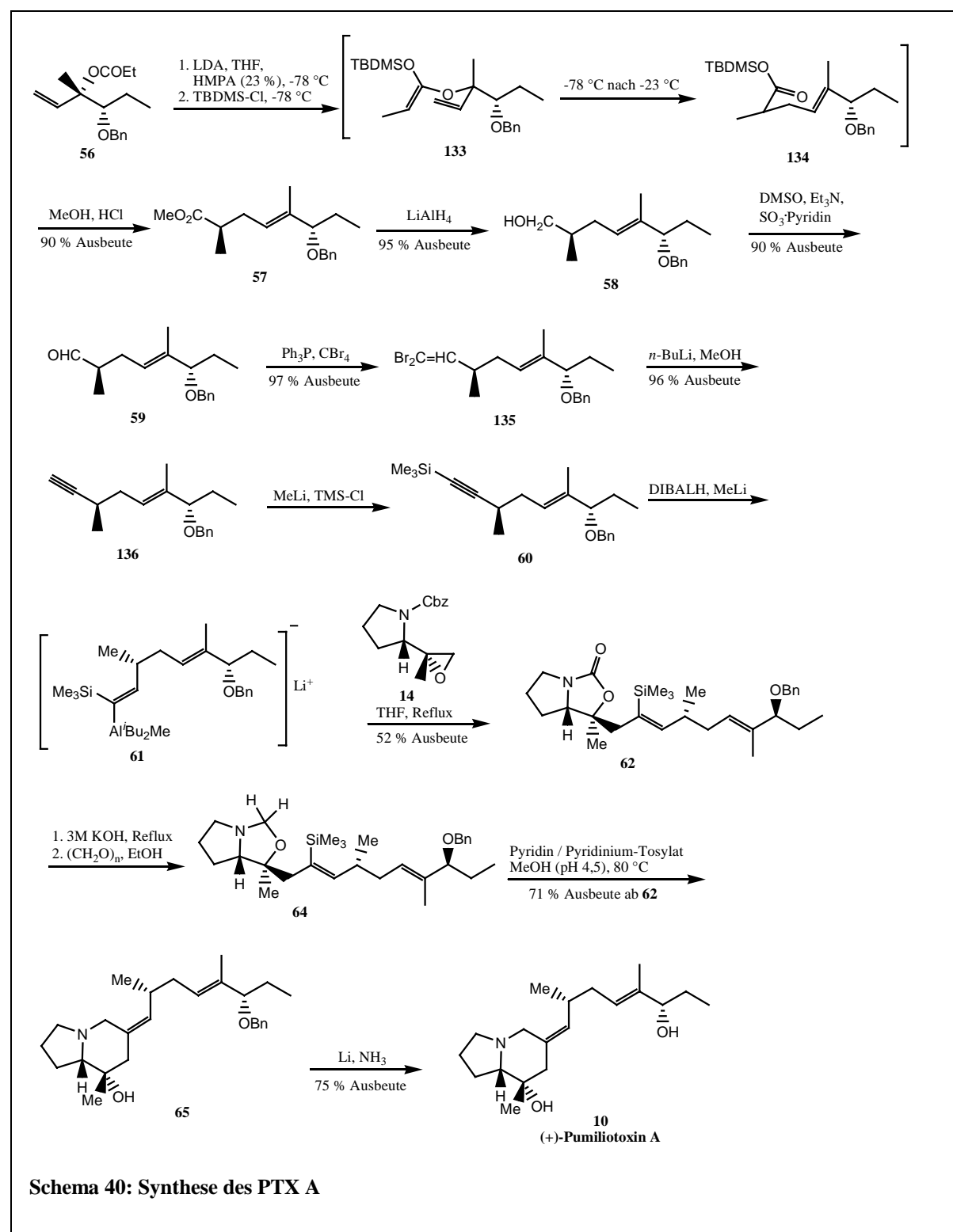


Zur Bildung des dritten Eduktes, mit dem die Seitenkette des PTX **B** eingeführt werden sollte, wurde Ethyl-*L*-Lactat (**38**) in einer *Mitsunobu*-Inversion zum (*R*)-*p*-Nitrobenzoyl-ester umgesetzt. Durch Kaliumcarbonat in wasserfreiem Ethanol wurde der Ester gespalten und anschließend die alkoholische Hydroxygruppe mit TBDPS geschützt (**40**). Über den 2-Pyridinethiolester wurde das benötigte Ylid **42** gebildet. Dieses wurde in einer *Wittig*-Reaktion in Methylenchlorid mit dem Aldehyd **50** zu Enon **51** umgesetzt. Das gezeigte (*E*)-Enantiomer wurde dabei ausschließlich gebildet. In einer *threo*-selektiven Reduktion des Enons mit Lithium-Aluminium-Hydrid im Überschuß wurde die Keto-Gruppe zum Alkohol umgewandelt, die TBDMS-Schutzgruppe der zweiten Hydroxygruppe entfernt und so das Pumiliotoxin **B** (**11**) erhalten (Schema 39).

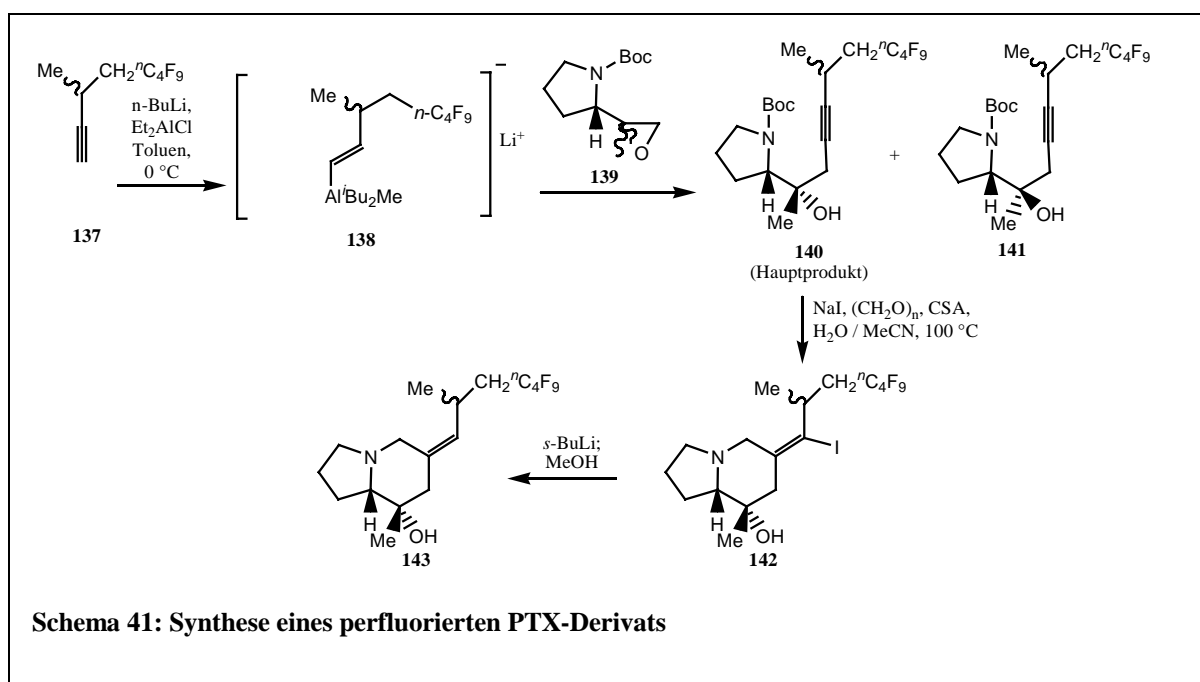


Overman stellte 1985 eine Synthese des Pumiliotoxins **A** vor, auf die *Franklin* in ihrer Arbeit näher einging. An Vinylester **56** wurde durch LDA/HMPA und anschließender Silylierung eine *Claisen-Ireland*-Umlagerung eingeleitet. Die so entstandene Carbonsäure wurde mit Methanol zu Produkt **57** verestert. Der Ester **57** wurde erst mit LiAlH zum primären Alkohol **58** reduziert und anschließend mit DMSO /SO₃-Py zum Aldehyd **59** oxidiert. Mit einer von *Corey* und *Fuchs* entwickelten Methode wurde der Aldehyd über das Dibromalken **135** und das Alkin **136** zum benötigten Silylalkin **60** umgesetzt. Das Silylalkin wurde zum Alanat **61** umgesetzt, welches das Epoxid **14** stereoselektiv öffnete und so zum Carbamat **62** führte. Durch hydrolytische Spaltung mit ethanolischer KOH-Lösung bildete sich der Aminoalkohol **63**, der mit Paraformaldehyd zu Cyclopentaoxazolidin **64** reagierte. Im nächsten Schritt wurde

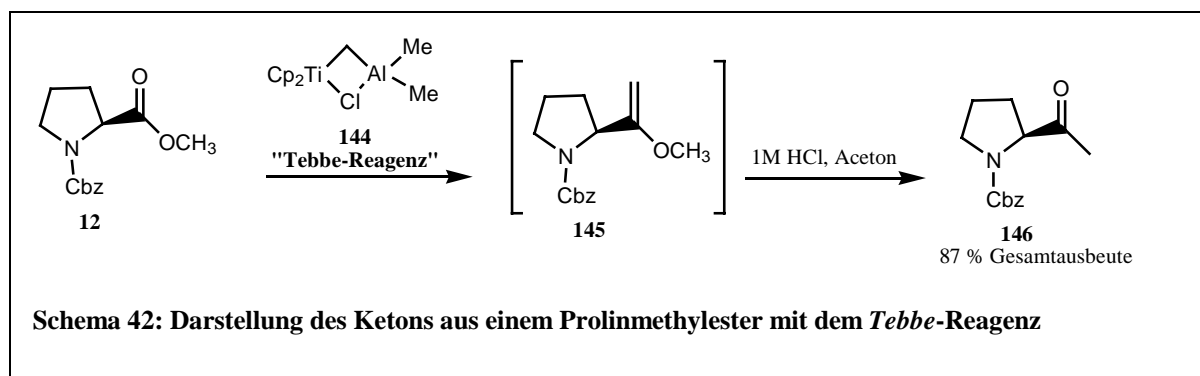
zuerst der Ring geöffnet und anschließend in einer Iminiumion-Vinylsilan-Cyclisierung das geschützte PTX A (**65**) gebildet. Durch Entschützung des C15-Alkohols erhielt man das gewünschte Pumiliotoxin A (**10**, Schema 40).



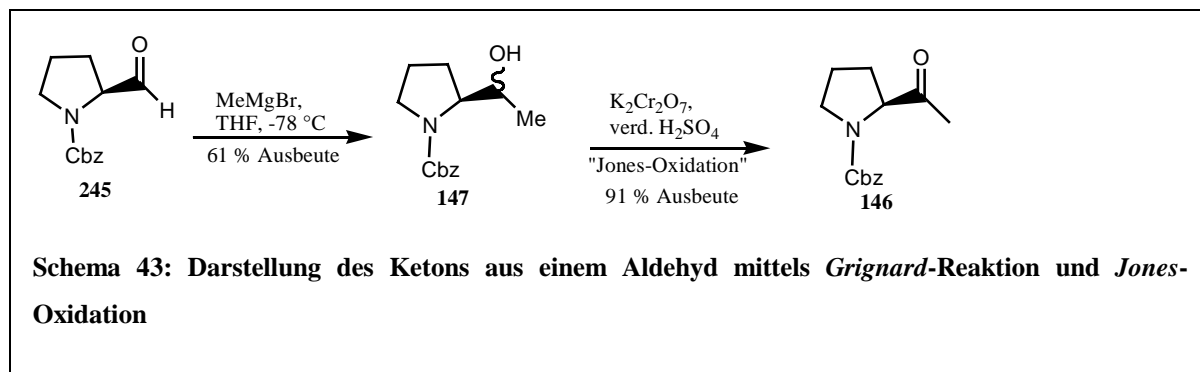
Des Weiteren stellte *Franklin* eine vereinfachte Synthesestrategie zu PTX-Analoga vor. Dabei ging sie von dem perfluorierten 3-Methyl-1-octin **137** aus, das sie zum Alanat **138** umsetzte, welches Epoxid **14** öffnete und die perfluorierten Alkinprolin-Derivate **140** und **141** bildete. Durch eine iodid-vermittelte Iminiumion-Alkin-Cyclisierung wurde das iodierte PTX-Gerüst (**142**) aufgebaut, das im nächsten Schritt zum perfluorierten PTX-Derivat deiodiert wurde (**143**, Schema 41). Außerdem stellte sie auch noch die Synthese von *Fox* und *Gallagher* vor, die das PTX-Grundgerüst über verschiedene Umlagerungen bildete und hier schon besprochen wurde.⁹⁷



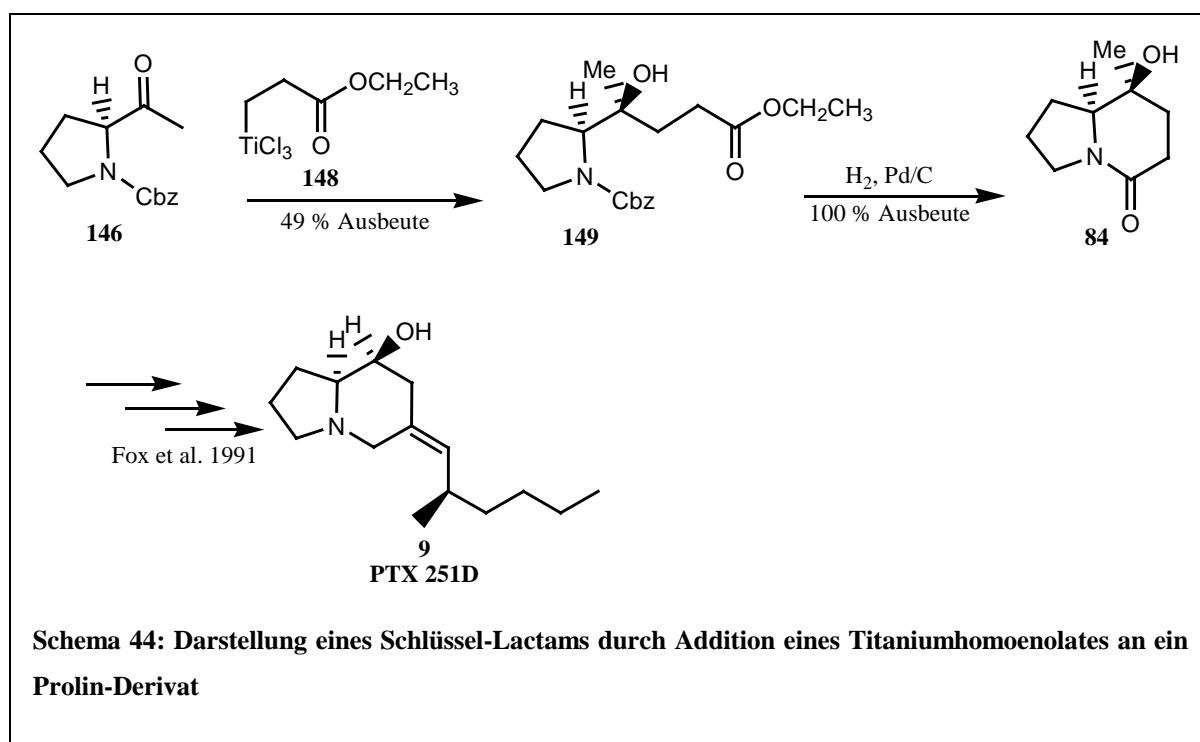
1999 publizierten *Barrett* und *Damiani* eine Syntheseroute für das Pumiliotoxin, die das PTX-Gerüst über eine hochdiastereoselektive Addition eines Titaniumhomoenolates an ein *L*-Prolin-Derivat aufbaute. Dabei gingen sie von einem durch Cbz *N*-geschützten Prolinmethylester (**12**) aus dem sie mit *Tebbe*-Reagenz erst einen Vinylether (**145**) als Übergangsprodukt und dann das korrespondierende Keton (**146**) darstellten (Schema 42).



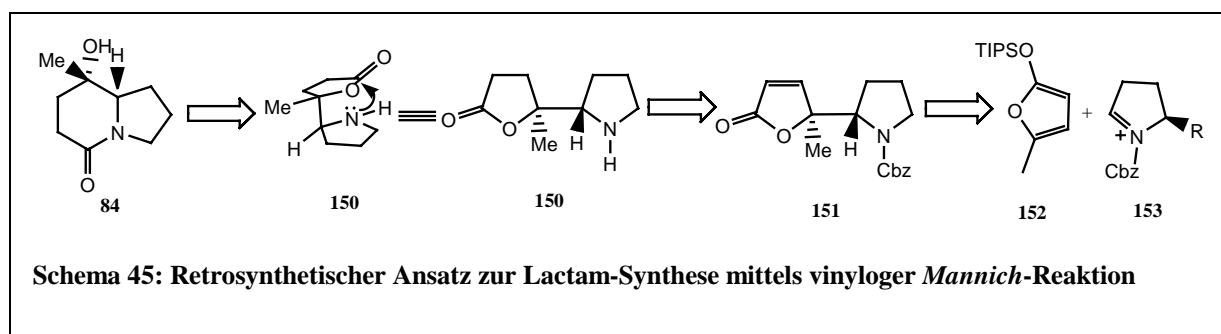
Ein anderer publizierter Weg ging von Aldehyd **245** aus, der in einer *Grignard*-Reaktion mit Methylmagnesiumbromid zu den Alkoholen **147** umgesetzt wurde. In einer *Jones*-Oxidation mit Kaliumchromat wurden die Alkohole zum korrespondierenden Keton (**146**) oxidiert (Schema 43).



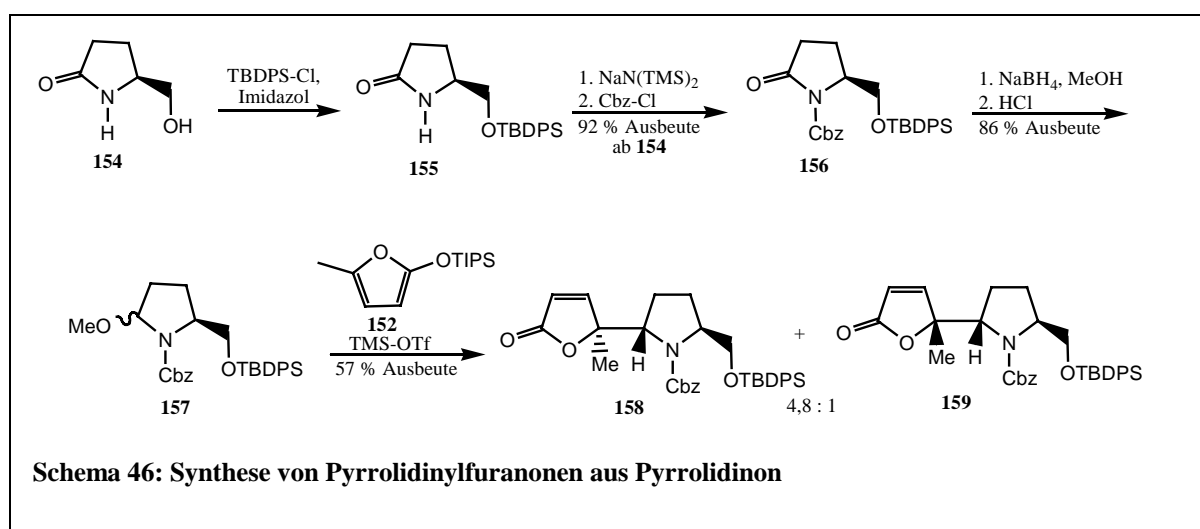
Das durch einen der oben beschriebenen Wege dargestellte Keton **146** wurde stereoselektiv an das Titanhomoenolat **148** addiert und das Prolinderivat **149** erhalten. Nach reduktiver Entschützung des Prolinstickstoffes erfolgte in Methanol eine intramolekulare Cyclisierung zum von *Fox* und *Gallagher* 1991 publizierten Lactam **84**. Dieses Lactam, das ein Schlüsselmolekül in der PTX **251D**-Synthese von *Fox* und *Gallagher* war, wurde durch diese Synthese in kompletter diastereoselektivität in sieben Schritten mit einer Gesamtausbeute von 19% dargestellt. Die weitere Synthese des PTX **251D** sollte, wie schon 1991 beschrieben, erfolgt sein (Schema 44).⁸⁶



Im gleichen Jahr wie *Barrett* stellte *Martin* eine Synthese des Pumiliotoxins **251D** vor, die über eine vinyloge *Mannich*-Reaktion ablief. Dabei ging er davon aus, daß das erstmals von *Fox* 1991 vorgestellte Lactam **84** über eine Lacton-Lactam-Umlagerung aus dem chiralen Aminolacton **150**, welches aus dem vinylogen *Mannich*-Addukt **151** gebildet wurde, hergestellt werden könnte (Schema 45).

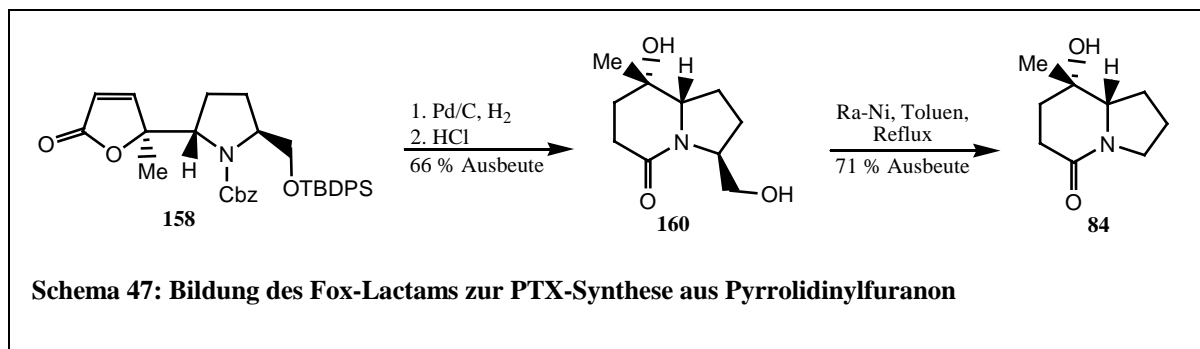


Die eigentliche Synthese begann *Martin* mit der TBDPS-Schätzung des käuflich erhältlichen Pyrrolidinons **154**. Der Stickstoff des hydroxygeschützten Pyrrolidinons **155** wird deprotoniert und mit einer Cbz-Schutzgruppe versehen (**156**). Durch Reduktion und Methanolyse wurde das vollgeschützte Pyrrolidinon **156** zum Methoxypyrrolidin-Derivat **157** umgesetzt. Eine nachfolgende Reaktion von **157** mit dem Furan-Derivat **152** in Gegenwart von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat ergab die Pyrrolidinylfuranone **158** und **159**. Eine Variation der eingesetzten *Lewis*-Säuren als Reaktionsvermittler ergab keine nennenswerte Verbesserung der Ausbeute oder der Diastereomerenverhältnisse (Schema 46).

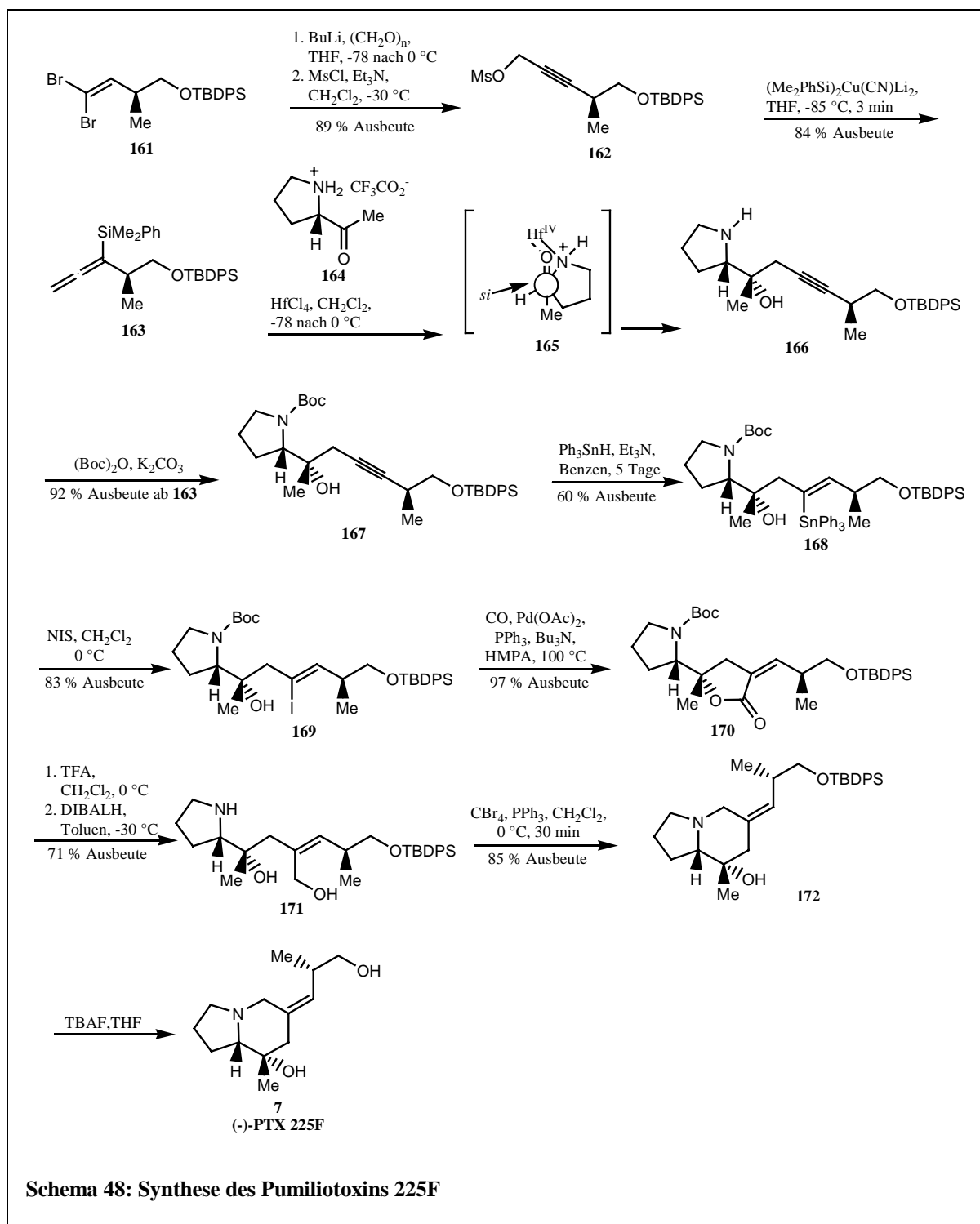


Die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung des Hauptproduktes Pyrrolidinylfuranon **158** wurde katalytisch hydrogeniert. Gleichzeitig wurde unter diesen reduktiven Bedingungen

auch die Cbz-Schutzgruppe des Stickstoffs entfernt. Dabei trat eine spontane Lacton-Lactam-Umlagerung ein, und nach säurekatalysierter Entschützung der Hydroxygruppe erhielt *Martin* das Lactam **160**, welches durch Refluxieren mit Raney-Nickel in Toluol zum *Fox*-Lactam **84** umgesetzt wurde (Schema 47).⁸⁷

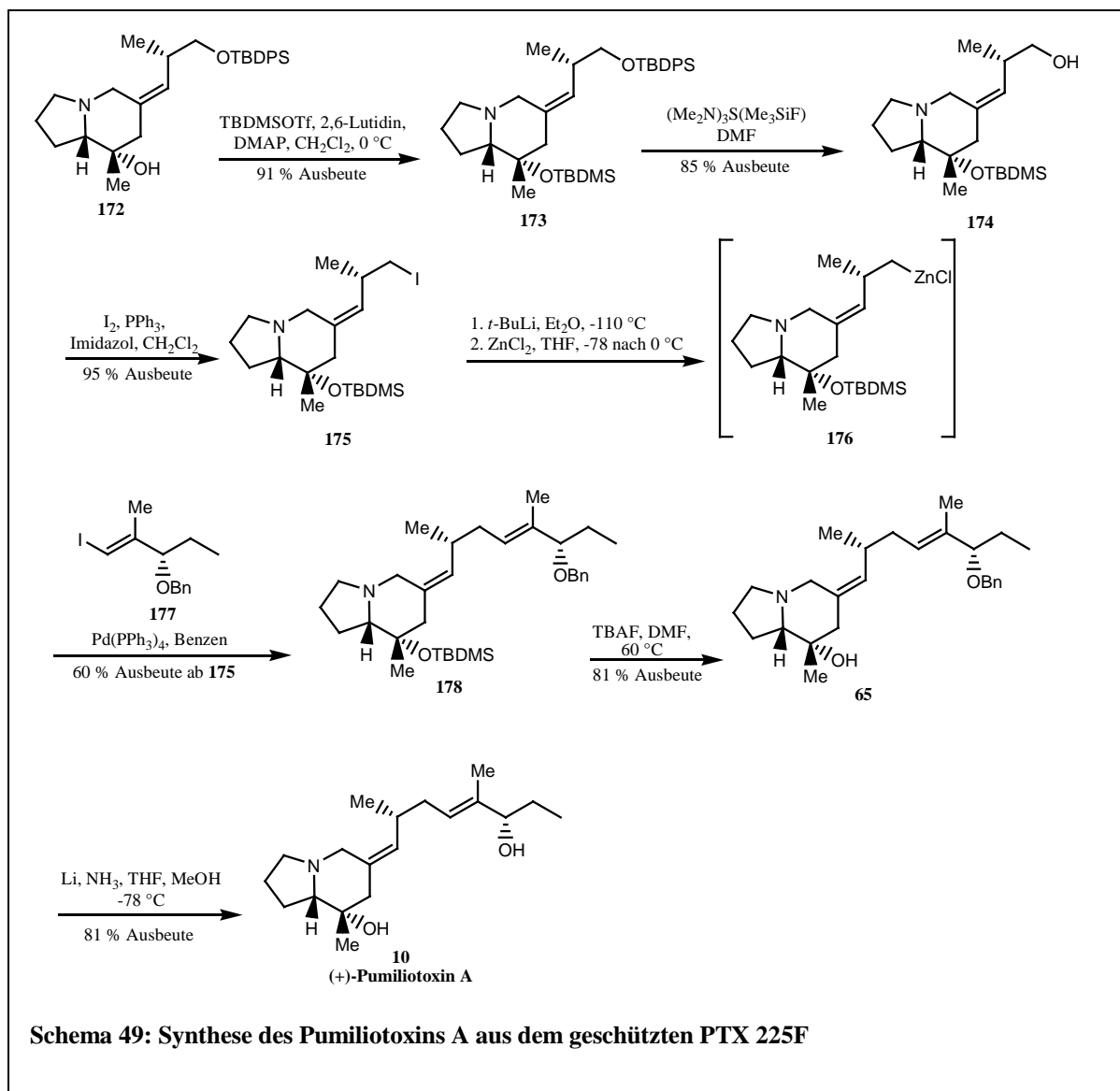


1999 publizierten *Hirashima* et al. eine Synthesevariante für die Pumiliotoxine **225F** und **A**, bei der der Schlüsselschritt eine *Lewis*-Säure-vermittelte nucleophile Addition eines Allenylsilans an das Acetylpyrrolidin-trifluoracetat-Salz war. Dazu wurde das TBDPS-geschützte α,α -Dibromalken **161** durch Butyllithium deprotoniert und mit Paraformaldehyd um eine Methyleinheit verlängert. Das so entstandene Alkinol wurde mit einer Mesityl-Schutzgruppe versehen (**162**). Daraus wurde in einer Umsetzung mit *Bis*(dimethylphenylsilyl)cuprat das Allenylsilan **163** gebildet. Mit einem durch Hafniumtetrachlorid vorgeformten Trifluoracetatsalz des (*S*)-2-Acetylpyrrolidins (**164**, **165**) wurde in einem *si*-Angriff des Allenylsilans **163** gemäß dem *Cram*-Chelat-Modell der Homopropargylalkohol **166** gebildet, dessen Amid mit einer Boc-Schutzgruppe versehen (**167**) und an die Dreifachbindung in einer radikalinitiierten Hydrostannylierung ein Triphenylzinn addiert wurde (**168**). Mit NIS wurde in Methylenchlorid das Triphenylzinn gegen Iod substituiert (**169**) und in einer Carbonylierung mit Kohlenstoffmonoxid das Lacton **170** gebildet. Durch Trifluoracetat wurde die Boc-Schutzgruppe entfernt und anschließend das Lacton geöffnet und der Aldehyd mit DIBALH zum primären Diol **171** reduziert. In einer intramolekularen Cyclodehydratisierung mit Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphin bildete sich das (*Z*)-Alkylidenindolizidin **172**, welches durch Entschützung mit TBAF das Pumiliotoxin **225F** (**7**) ergab (Schema 48).



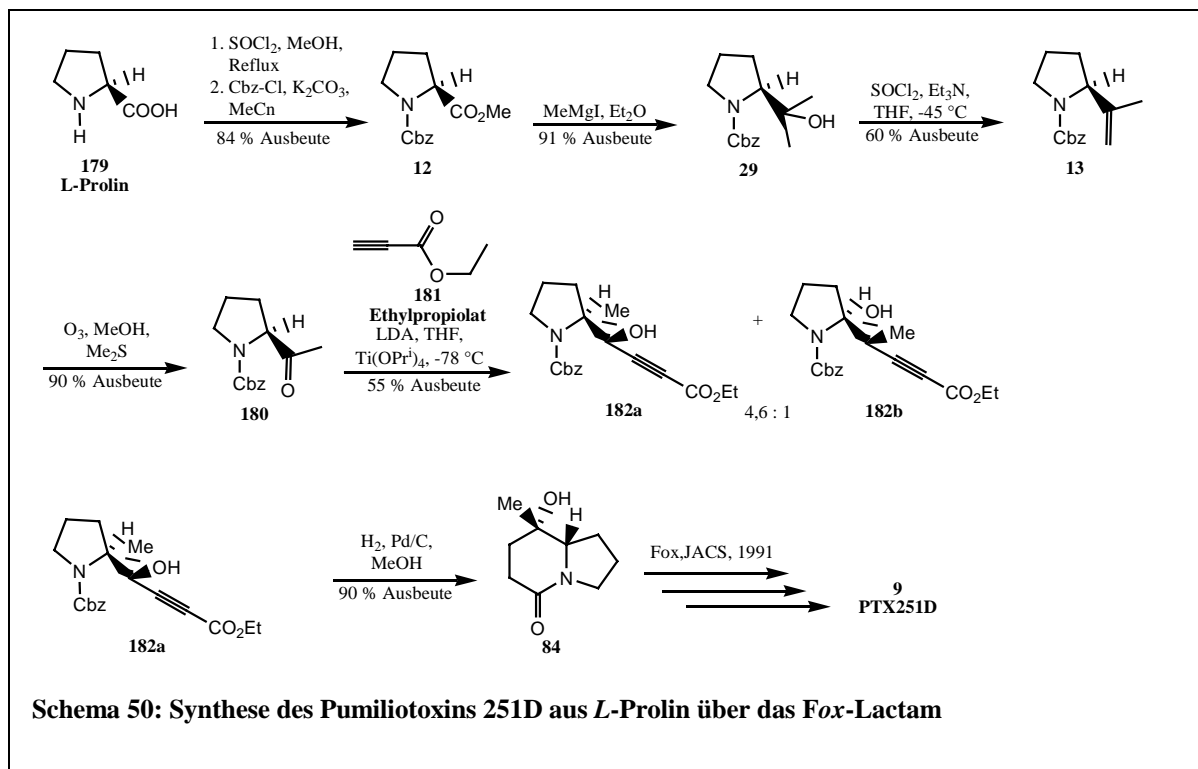
Das gemäß Schema 48 gebildete Alkylidenindolizidin **172** konnte nun weiter zum Pumiliotoxin **A** umgesetzt werden, indem die Seitenkette verändert wurde. Dazu wurde der tertiäre Alkohol mit TBDMSOTf geschützt (**173**) und anschließend die TBDPS-Schutzgruppe selektiv mit *Tris*(dimethylamino)sulfoniumdifluorotrimethylsilikat entfernt (**174**) und der entstandene primäre Alkohol zum Iodid **175** umgesetzt. Das Iodid wurde im nächsten Schritt

durch Zinkdichlorid substituiert (**176**), welches in einer palladium-katalysierten Homoallyl-Alkenyl-Kupplung mit dem chiralen (*E*)-Vinyljodid **177** zum vollgeschützten Pumiliotoxin **A** (**178**) gekuppelt wurde. Nach Entschützung des tertiären Alkohols mit TBAF (65) und reduktiver Entschützung des sekundären Alkohols nach der Methode von *Overman* erhielten *Hirashima et al.* das angestrebte Pumiliotoxin **A** (10, Schema 49).⁹⁵



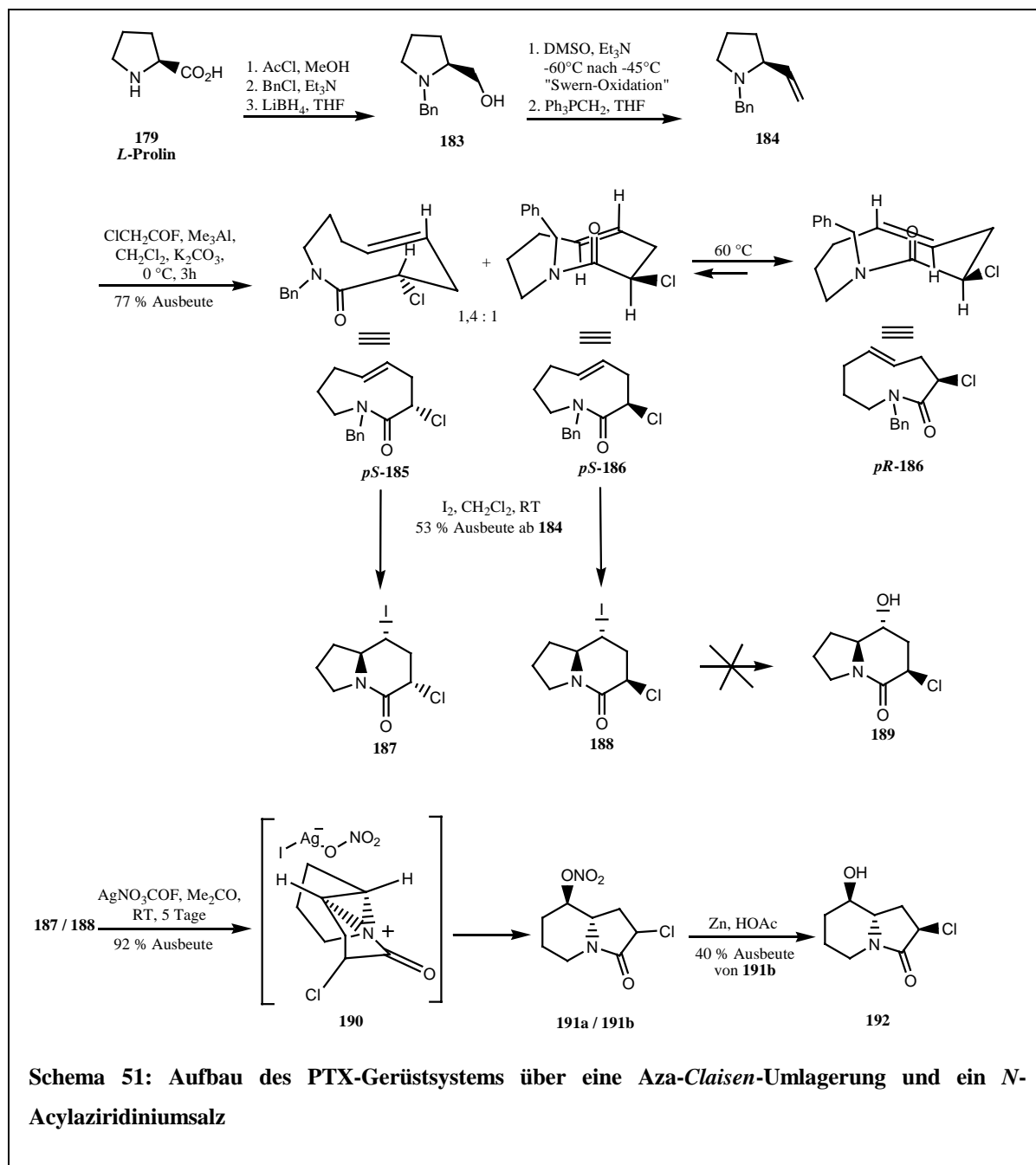
Im Jahr 2000 stellten *Ni et al.* eine weitere Synthesevariante für das Pumiliotoxin **251D** vor. Dabei gingen sie von dem *L*-Prolin **179** aus, dessen Carbonsäure zuerst mit Methanol verestert und anschließend der Stickstoff mit einer Cbz-Schutzgruppe versehen wurde (**12**). Durch Umsetzung mit Methylmagnesiumiodid in einer *Grignard*-Reaktion wurde der tertiäre Alkohol **29** gebildet, der durch eine regioselektive Dehydratisierung zum Propenyl-Derivat **13** umgesetzt wurde. In einer Ozonolyse wurde daraus das Keton **180** gebildet, welches mit Ethylpropiolat **181** zu den Alkoholen **182** umgesetzt wurde. Dazu wurde eine katalytische

Menge von $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ benötigt. Andere Katalysatoren wurden ebenfalls getestet und führten zu anderen Verhältnissen der beiden Isomere, zum Teil mit stark erhöhten Anteilen des nicht benötigten Isomers **182b**. Eine Hydrogenierung des Isomers **182a** ergab das von Fox et al. erstmals veröffentlichte Lactam **84**, welches auch nach deren Vorschrift zum Pumiliotoxin **251D** (**9**) umgesetzt wurde (Schema 50).⁸⁸



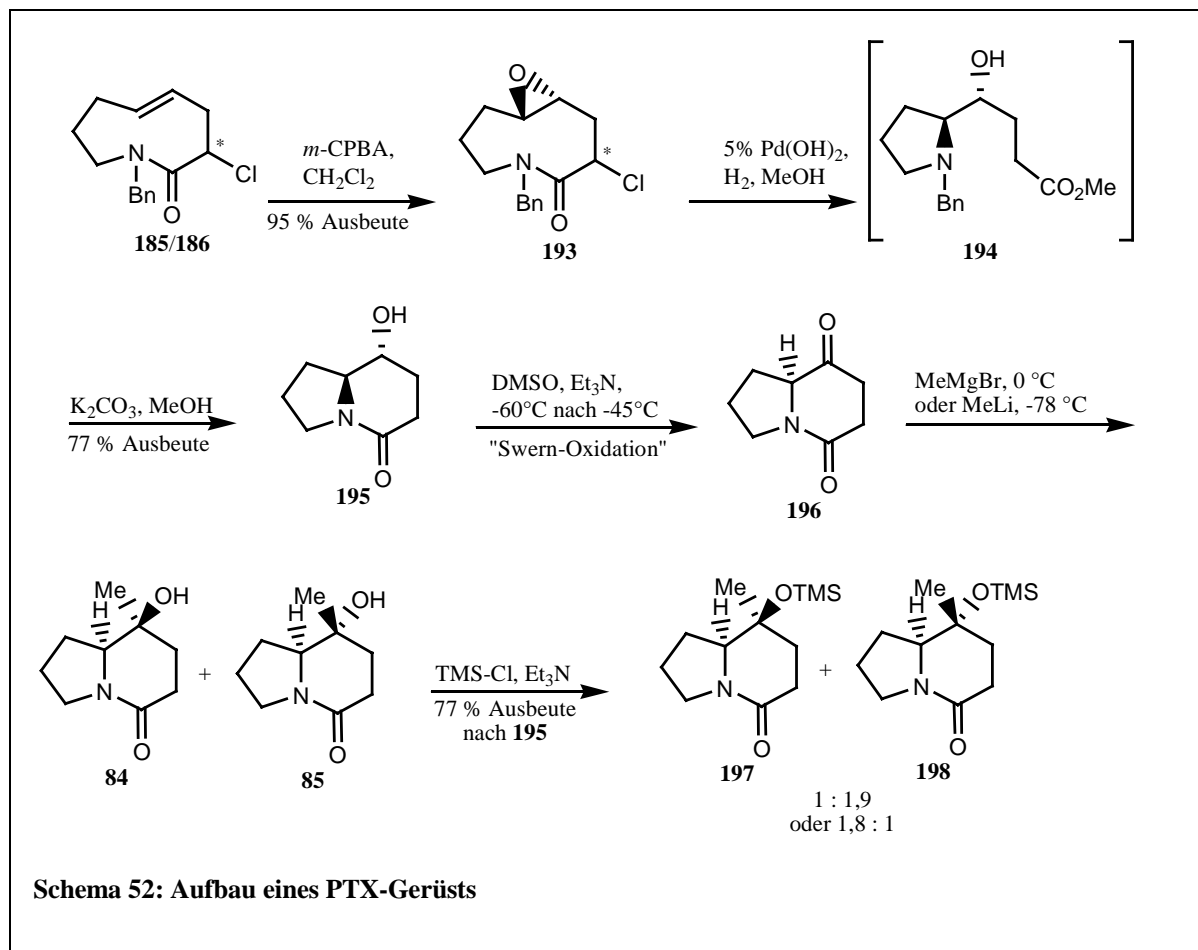
Auch Sudau et al. gingen 2002, wie schon Ni zwei Jahre zuvor, bei ihrer Pumiliotoxinsynthese vom L-Prolin **179** aus. Dazu veresterten sie zuerst die Carbonsäure mit Methanol, schützten das Amin und reduzierten den Ester zum primären Alkohol (**183**). Durch eine Swern-Oxidation wurde der Alkohol zum Aldehyd oxidiert und anschließend in einer Wittig-Olefinierung das chirale Vinylpyrrolidin **184** gebildet. Die Umsetzung dieses Pyrrolidins mit Chloressigsäurefluorid und Trimethylaluminium ergab in einer Aza-Claisen-Umlagerung die beiden diastereomeren Azoninone **185** und **186**. Bei erhöhten Temperaturen lagerte sich die Doppelbindung des *pS*-**186** zum *pR*-**186** um. Zum Aufbau des Indolizidinon-Gerüsts wurden die Azoninone *pS*-**185** und *pS*-**186** mit Iod in Methylenchlorid behandelt und so in einem transannularen Ringschluß die Iodindolizidinone **187** und **188** erhalten. Eine direkte Substitution des Iodids gegen eine Hydroxygruppe (**189**) in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion schlug fehl, da das korrespondierende Eliminierungsprodukt als Hauptbestandteil gebildet wurde. Zum Umgehen dieses Problems und der Unterscheidung der Reaktion an α -Chlorid oder γ -Iodid wurde ein $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$ -Reaktionsmechanismus getestet. Dazu wurden die Indolizidinone **187**

und **188** mit Silbernitrat in Aceton behandelt und das Acyl-Aziridin-Salz **190** als Übergangszustand erhalten, das eine Substitution des *exo*-Halogens zu den *exo*-Nitraten **191** ermöglichte. Dabei bildet das Silberion mit dem 8-Iodid Silberiodid und ein sekundäres Kation, das als quasi-symmetrisches *N*-Acylaziridin-Salz **190** durch transannuläre Wechselwirkungen mit dem freien Elektronenpaar des Lactam-Stickstoffs stabilisiert war. Anschließend wurde das hochreaktive Kation durch das schwach nucleophile Nitrat in der vorherigen 8-Position angegriffen und so Verbindung **191** als einzelnes Regioisomer gebildet.

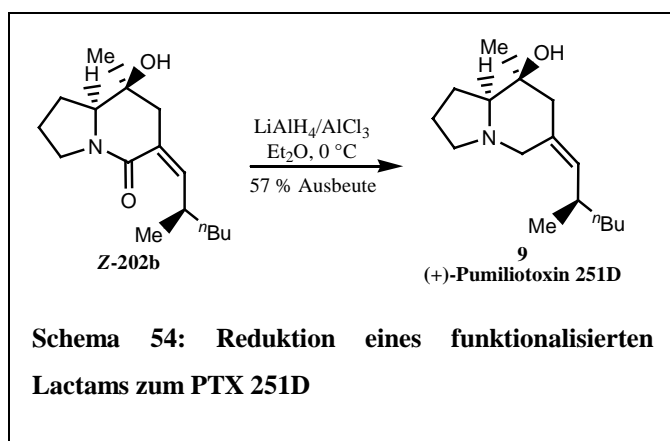
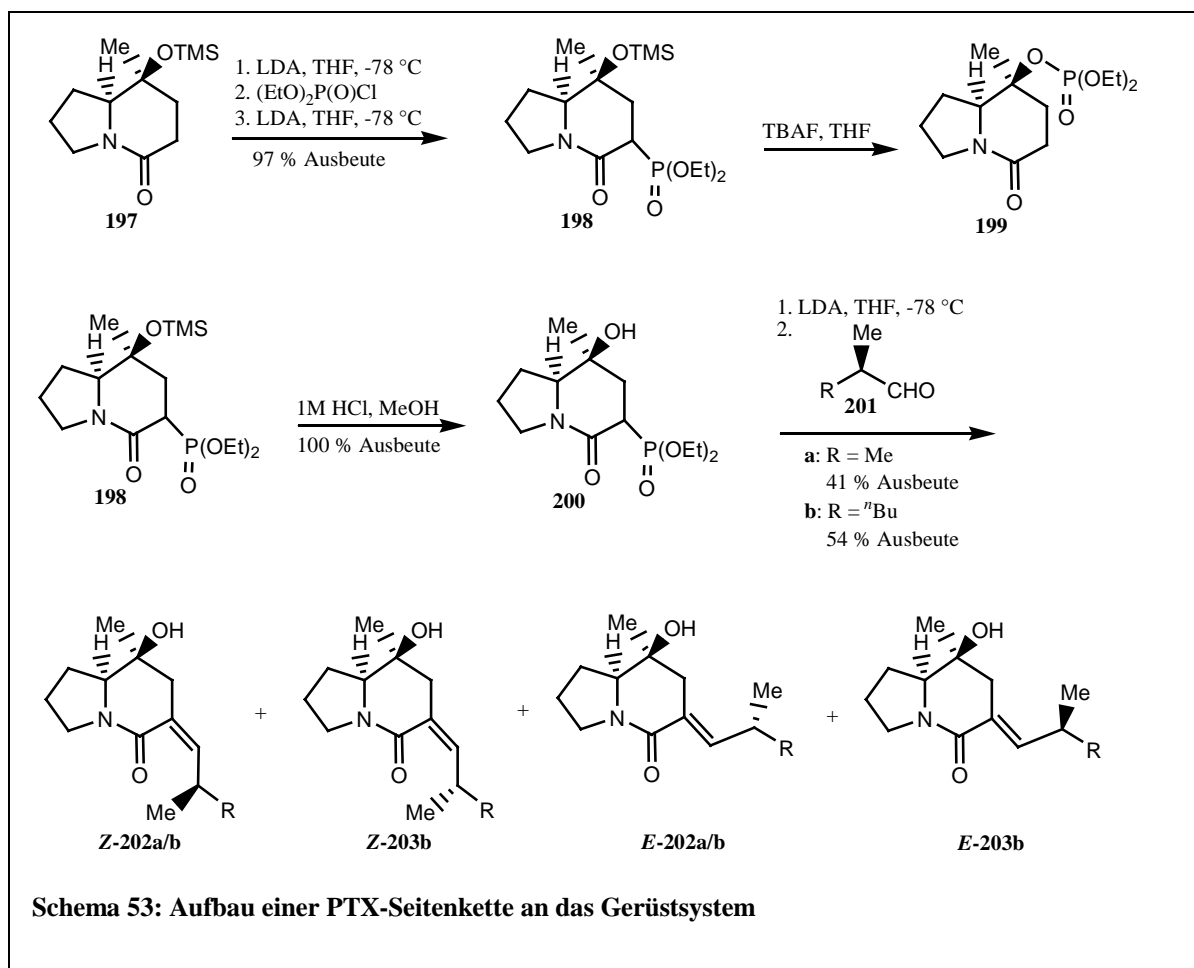


Die sehr gute Regioselektivität beruhte dabei vermutlich auf der abschirmenden Wirkung des Iodids und der im Gegensatz zum nucleophilen Angriff langsamen Eliminierung des 8-Iodids. Durch HPLC wurde das Diastereomerengemisch getrennt, die reinen Verbindungen erhalten und aus dem Isomer **191b** in einer reduktiven Hydrierung das Gerüstsystem **192** gebildet (Schema 51).

Da über die in Schema 51 gezeigte Syntheseroute kein direkter Einstieg in das funktionalisierte PTX-Grundgerüst möglich war, wählten *Sudau et al.* einen anderen Weg ausgehend von den Lactamen **185** und **186**. Dazu epoxidierten sie die Doppelbindung mit *m*-CPBA zu **193**. Durch Hydrierung wurde aus dem 9-gliedrigen Ringsystem in einem Übergangszustand ein Thiolan mit einer methylveresterten Seitenkette (**194**). Durch Erhitzen mit Kaliumcarbonat wurde die Cyclisierung zum Hydroxylactam **195** vervollständigt. Nach einer *Swern*-Oxidation der Hydroxygruppe (**196**), einer Methyl-*Grignard*-Addition (**84**, **85**) und abschließender TMS-Schätzung der Hydroxygruppe wurde ein Gerüstsystem der Pumiliotoxine erhalten (**197**, **198**, Schema 52). Der Ersatz von Methylmagnesiumbromid durch Methyllithium erzielte eine Verschiebung des Isomerenverhältnisses zugunsten des Lactams **197**.⁹⁰



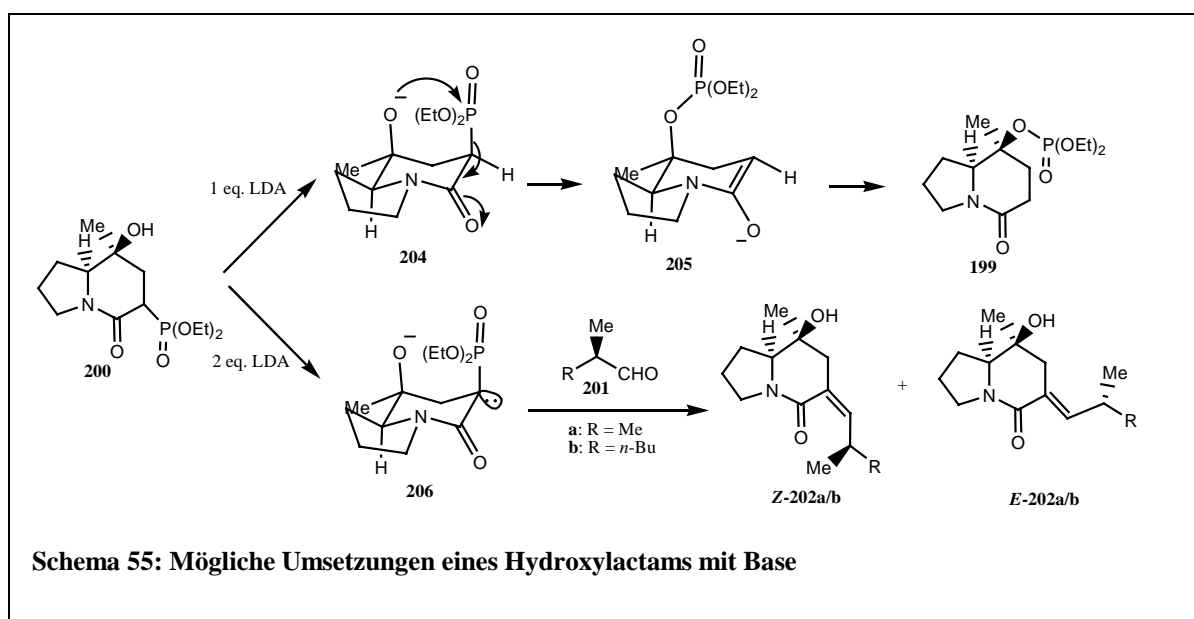
Zur angestrebten Synthese des Pumiliotoxins **251D** wurde Lactam **197** zum Phosphorsäureester **198** umgesetzt. Der Versuch, die TMS-Schutzgruppe mit TBAF zu entfernen, gelang, jedoch lagerte der Phosphorsäureester um und bildete Verbindung **199**. Erst eine saure Hydrolyse mit HCl in Methanol ergab quantitativ die gewünschte Entschützung ohne Umesterung (**200**). In einer *Horner-Olefinierung* des Hydroxyindolizidinons **200** mit Aldehyd **201** wurden die Isomere **202** und **203** gebildet (Schema 53).



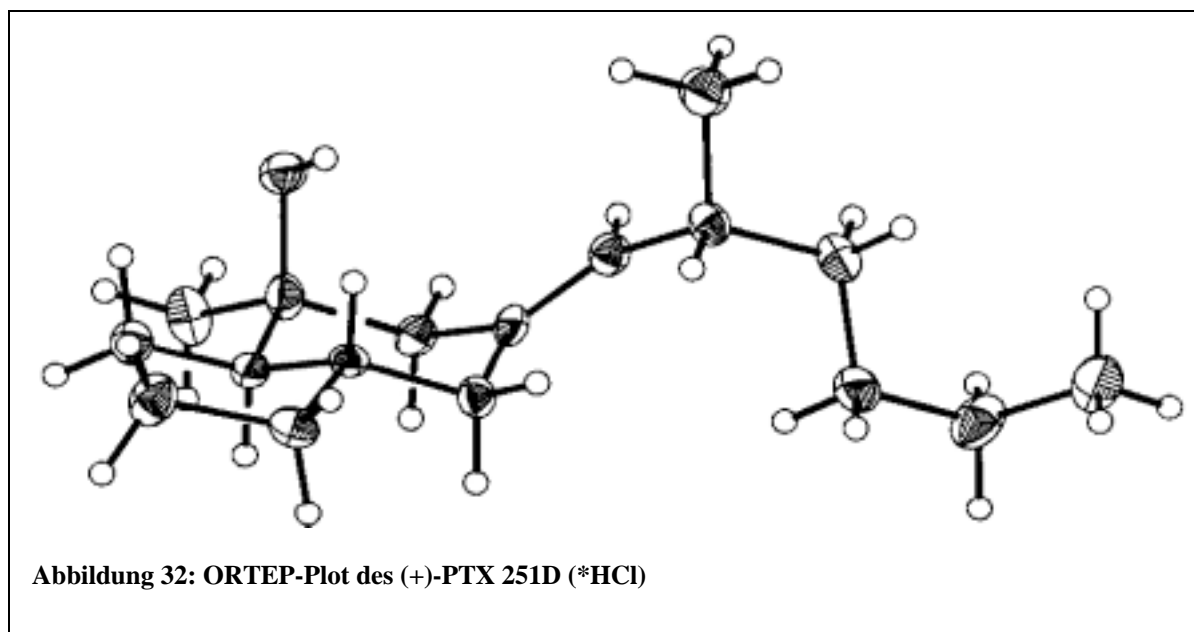
Nach selektiver Reduktion der Ketofunktion erhielten *Sudau et al.* das angestrebte Pumiliotoxin **251D** (**9**, Schema 54).

Die Entschützung der Hydroxygruppe in Anwesenheit des Phosphorsäureesters stellte einen problematischen Schritt dar. Nach Entschützung entstand ein

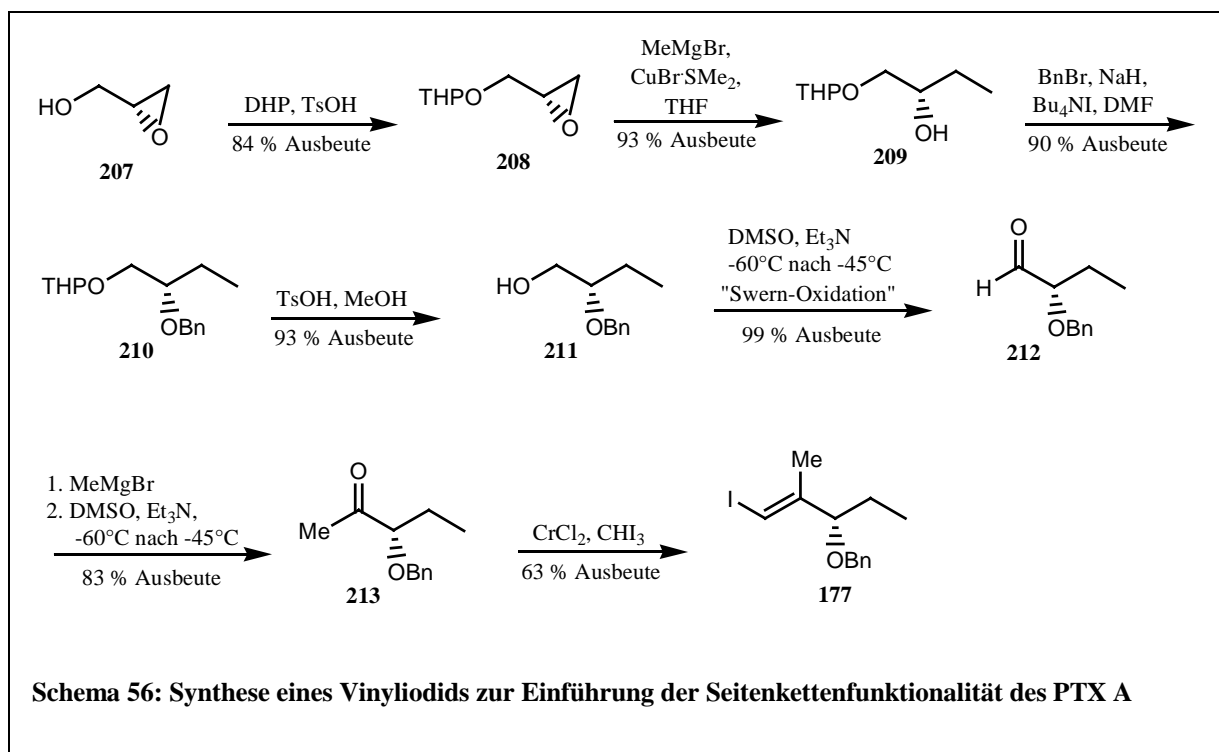
kinetisch gebildetes quasi-axiales Alkoxid, welches das 1,3-*syn*-orientiertes Phosphonat (**204**) intramolekular angriff und über **205** die Verbindung **199** bildete. Durch die Verwendung von zwei Äquivalenten LDA wurde sowohl die Schutzgruppe wie auch das Proton in α -Position des Esters entfernt. Die Bildung des *bis*-Anions **206** war dabei viel schneller als die Umlagerung und das gebildete Amidophosphonat-Anion war zudem gegen einen intramolekularen nucleophilen Angriff geschützt, so daß im Anschluß die gewünschte *Horner-Olefinierung* durchgeführt und die Zielverbindung **202** erhalten werden konnte (Schema 55).^{89,90}



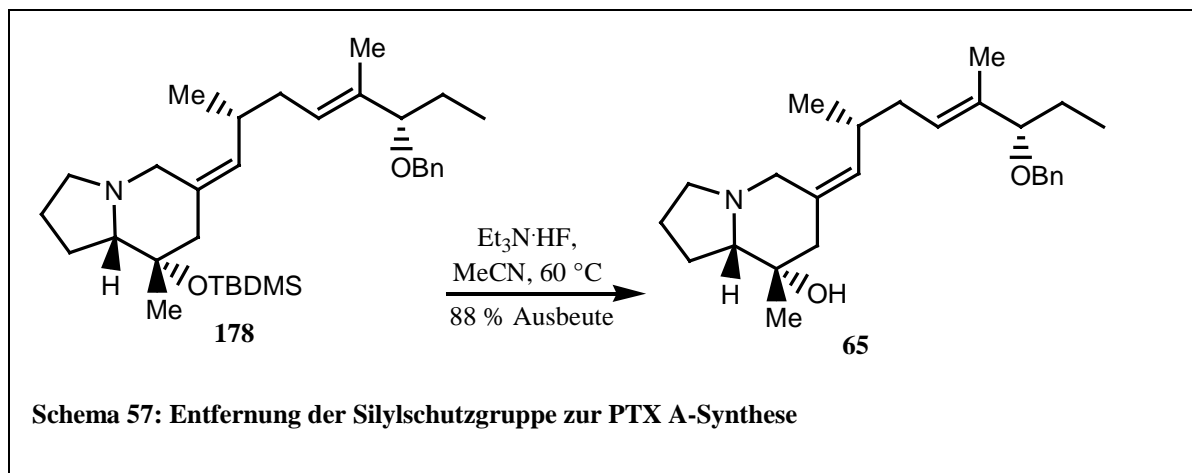
Um eine Kristallstruktur zu erhalten, wurde das Pumiliotoxin **251D** mit Salzsäure als Chlorid auskristallisiert und vermessen (Abbildung 32).



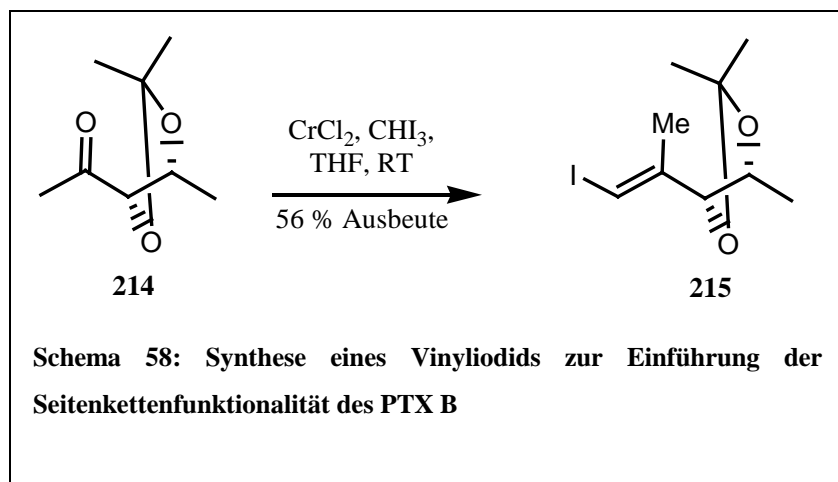
Aoyagi et al. synthetisierten 2002 die Pumiliotoxine **A**, **B** und **225F**, wobei sie in weiten Strecken auf die Synthese von *Hirashima*⁹⁵ aufbauten und diese in verschiedenen Schritten ihren Bedürfnissen anpassten. Für die Synthese des Vinyliodids zur Einführung der Funktionalitäten der Seitenkette des PTX **A** wählten sie einen neuen Weg. Dabei gingen sie von dem Hydroxyepoxid **207** aus, das sie mit einer THP-Schutzgruppe versehen (**208**). In einer Kupfer(I)-katalysierten Epoxidöffnung mit Methylmagnesiumbromid bildete sich das (*S*)-2-Butanol **209**. Die freie Hydroxygruppe wurde anschließend mit einer Bn-Schutzgruppe versehen (**210**) und die THP-Schutzgruppe im nächsten Schritt für weitere Reaktionen selektiv entfernt (**211**). In einer *Swern*-Oxidation wurde der primäre Alkohol zum Aldehyd umgesetzt (**212**), dieser in einer Grignard-Reaktion methyliert und anschließend oxidativ zum Keton **213** aufgearbeitet. Durch Iodolefinierung mit Chromdichlorid und Triiodmethan wurde das von *Hirashima* publizierte Vinyliodid **177** erhalten (Schema 56).



Der Aufbau des Gerüstsystems des PTX **A** erfolgte wie von *Hirashima* beschrieben, nur die Entfernung der Silylschutzgruppe mit Triethylamin/Hydrofluorid in Acetonitril wurde verändert (Schema 57).

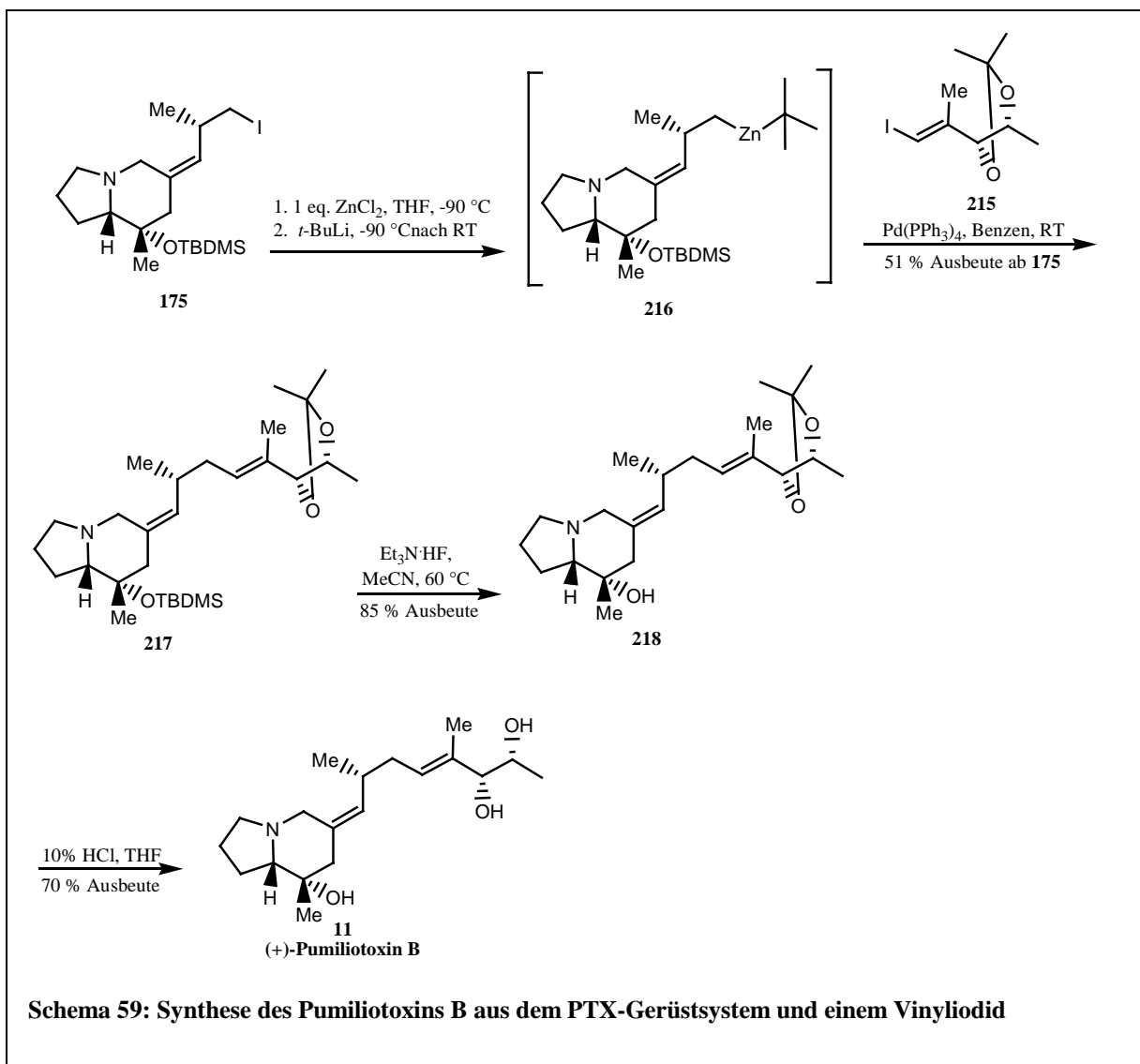


Da sich das PTX **B** nur durch die Seitenkette vom PTX **A** unterscheidet, konnte die Synthese dieses etwas anspruchsvolleren PTX-Derivats auch über die bewährte Methode erfolgen. Schlüsselschritt hierbei stellte die Synthese des geschützten Dihydroxy-vinyliodids dar.

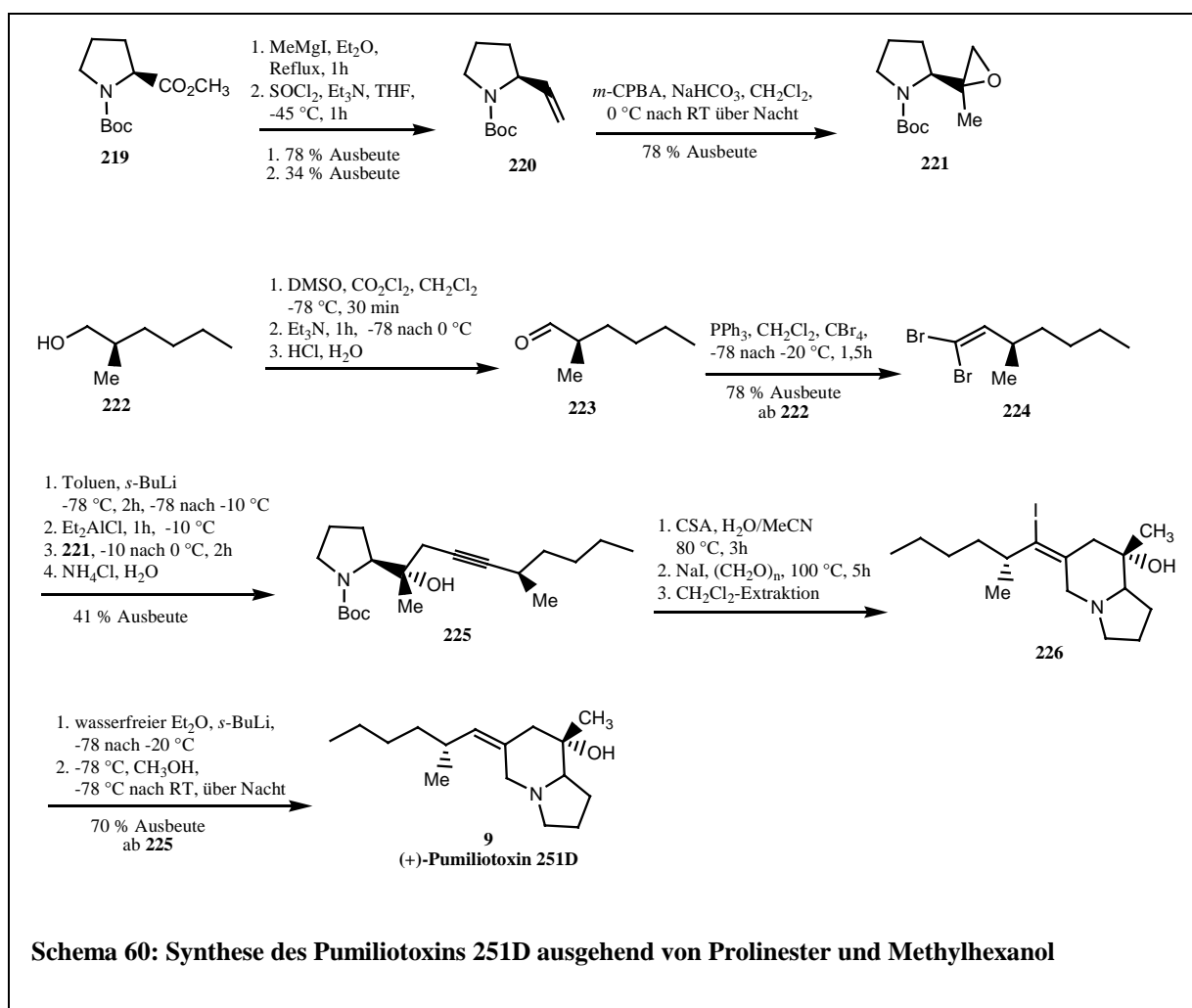


Aoyagi et al. gingen dabei von Propanon **214** aus, das sie nach bewährter Methode mit Chromdichlorid und Triiodmethan zum geschützten Vinyliodid **215** umsetzten (Schema 58).

Zur Synthese des Pumiliotoxins **B** (**11**) gingen sie von dem Iodalkylenindolizidin **175** aus, das sie in einer Homoallyl-Vinyl-Kreuzkupplung mit dem synthetisierten Vinyliodid umsetzten. Dazu substituierten sie das terminale Iodid durch ein ^tButylzink (**216**). In einer durch Pd(PPh₃)₄ katalysierten Kreuzkupplung wurde das geschützte Vinyliodid **215** mit dem Gerüstsystem **216** zu dem geschützten Pumiliotoxin **B** (**217**) gekuppelt. Auf dem Weg zum ungeschützten Pumiliotoxin **B** wurde zuerst die Silylschutzgruppe am Gerüstsystem und dann die Acetonidschutzgruppe der Seitenkette entfernt (Schema 59).⁹⁶

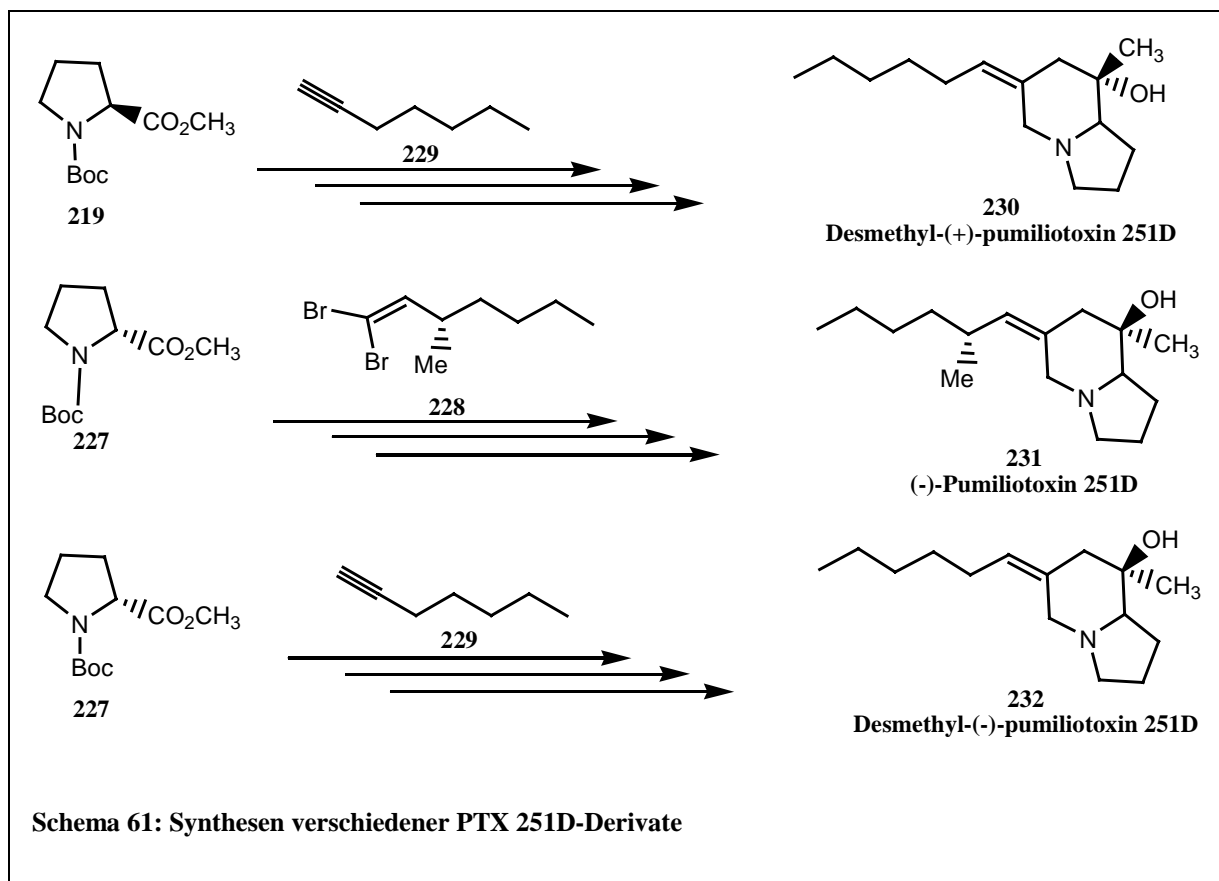


Nachdem sich *Daly* schon mit der Isolierung und Charakterisierung vieler Alkaloide aus Froschhäuten beschäftigt hatte, publizierte er 2003 eine Syntheseroute zu verschiedenen PTX **251D**-Derivate. Dabei ging er von dem Boc-geschützten *D*-Prolinmethylester **219** aus, den er mit Methylmagnesiumiodid zum Alkohol und anschließend in einer Dehydratisierung zum Alken **220** umsetzte. Mit Chlorperbenzoesäure wurde das Alken zum Epoxid **221** umgesetzt, das für die Gerüstsynthese benötigt wurde. Die Seitenkette wurde bei dieser Synthese schon ab dem nächsten Schritt eingeführt. Dazu wurde in einer *Swern*-Oxidation das 2-Methylhexanol **222** zum Aldehyd **223** umgesetzt und anschließend in einer *Wittig*-Reaktion mit Triphenylphosphin und Tetrabromkohlenstoff zum Dibromalken **224** gekuppelt. Dieses Dibromalken reagierte mit Butyllithium zum Lithiumsalz des korrespondierenden Alkins und kuppelte mit dem gebildeten Epoxid **221**. Die Entschützung des Stickstoffs mit darauffolgender Cyclisierung und Iodierung mit Natriumiodid und Paraformaldehyd ergab das iodierte Pumiliotoxin **251D** (**226**). Nach Deiodierung ergab sich das Pumiliotoxin **251D** (**9**, Schema 60).



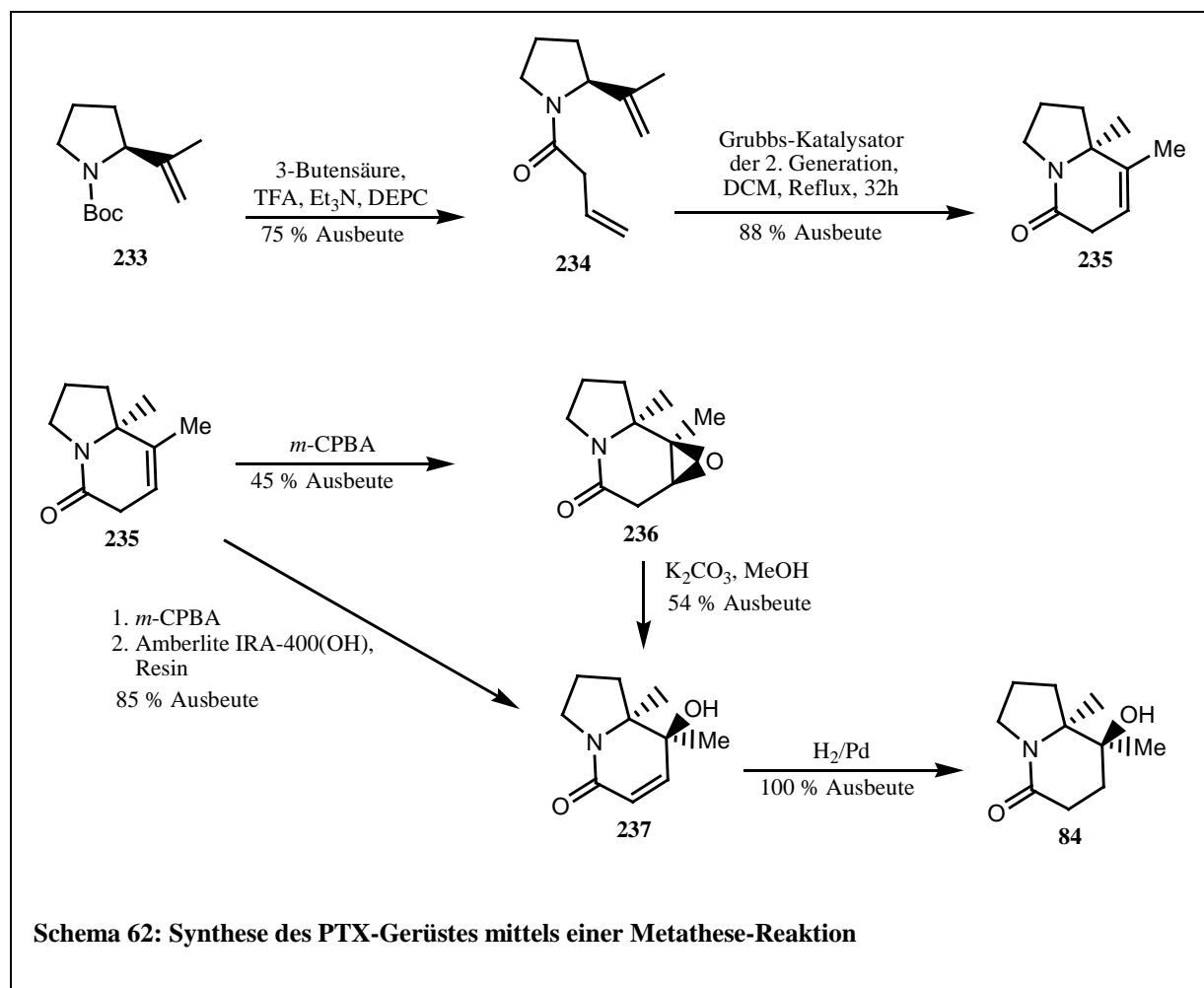
Schema 60: Synthese des Pumiliotoxins **251D** ausgehend von Prolinester und Methylhexanol

Daly et al. ersetzten bei ihrer Synthese das *R*-Methylhexanol durch das *S*-Derivat (**228**) sowie durch 1-Heptin (**229**). Desweiteren nutzten sie nicht nur den *L*-Prolinmethylester (**219**) sondern auch das *D*-Derivat (**227**), so daß sie ohne großen Aufwand verschiedene PTX **251D**-Derivate (**230**, **231**, **232**) synthetisieren konnten (Schema 61).⁷⁵



2004 stellten O'Mahony et al. eine einfache Synthese des PTX-Grundgerüsts vor, mit der verschiedene Pumiliotoxinklassen problemlos erreichbar waren. Dabei gingen sie von dem Carbamat **233** aus, das sie entschützten und mit 3-Butensäure zu dem Dien **234** kuppelten. In einer Metathese-Reaktion mit einem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation, der denen der ersten Generation bei der Cyclisierung höher substituierter Systeme überlegen ist, wurde der Bicyclus **235** aufgebaut. Bessere Ausbeuten in diesem Schritt wurden durch den Einsatz von Mikrowellen erreicht. Um zu dem von Fox et al publizierten Schlüsselmolekül der PTX-Synthese zu gelangen, testeten O'Mahony et al. zwei verschiedene Wege. Durch Epoxidierung mit *m*-CPBA erhielten sie **236**, das mit Kaliumcarbonat in Methanol zum tertiären Alkohol **237** umgesetzt wurde. Die Reinigung aus der vorliegenden wässrigen Lösung stellte jedoch eine große Schwierigkeit dar, so daß in einem zweiten Weg ebenfalls wieder das Epoxid gebildet wurde und dieses ohne vorhergehende Isolierung mit dem stark basischen Ionenaustauscherharz Amberlite IRA-400(OH) zum Alkohol **237** umgesetzt wurde.

Der Ionenaustauscher diente dabei als Base zur Epoxidringöffnung sowie zum Maskieren nicht verbrauchter Persäure und eventuell auftretender Nebenprodukte. Mit H_2/Pd wurde in einer einfachen Hydrierung die Doppelbindung des Ringsystems gesättigt und das Schlüssel-molekül **84** erhalten (Schema 62).⁹¹



Die Syntheseverarianten für die oben aufgeführten Pumiliotoxine fanden auch bei anderen PTX-Derivaten wie den Allo- (OH-Funktion am C7-Atom)^{78,79,90,91,97-100} und den Homopumiliotoxinen (Ringsystem aus zwei sesselförmigen Sechsringen)^{101,102} Verwendung.

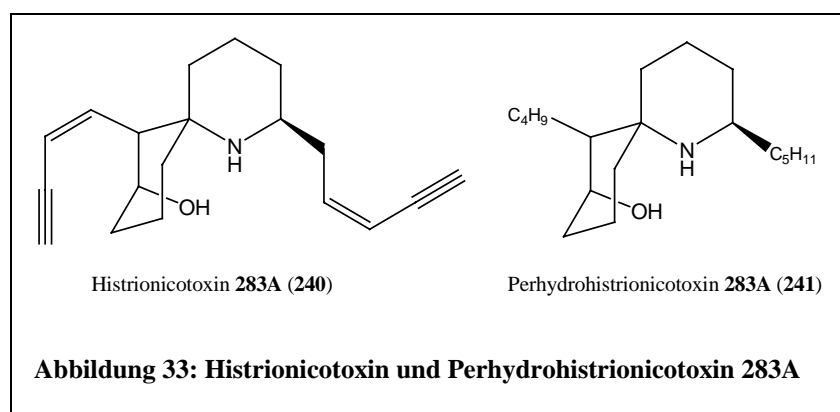
Chemische Synthese von Pumiliotoxin C-Derivaten

Die Pumiliotoxin C-Derivate wurden aufgrund ihrer geringen Toxizität den Decahydrochinolinen zugeordnet. In dieser Arbeit sollen nur einige Synthesen stichpunktartig erläutert werden. 1978 publizierten *Overman* und *Jessup* eine Synthesestrategie für das PTX C, beruhend auf einer Diels-Alder-Strategie.¹⁰³ *Hattori* et al. stellten eine einfache Reaktionsroute über eine *Beckmann*-Umlagerung-Alkylierungssequenz mit Organoaluminiumverbindungen vor.¹⁰⁴ 1983 testeten *Bonin* et al. einen biomimetischen Ansatz zu dem Decahydrochinolingerüstsystem.¹⁰⁵ *Meyers* und *Milot* alkylierten 1993 *trans*- und *cis*-Decahydrochinoline unter Verwendung von formamidin- und Boc-aktivierenden Gruppen.¹⁰⁶ Mittels eines intramolekularen Acylnitroso-Diels-Alder-Ansatzes in wässrigem Medium stellten *Naruse* et al. 1994 und 1996 (-)-PTX C dar.^{107,108} 1995 synthetisierten *Comins* und *Dehghani* PTX C in neun Schritten, ausgehend vom 4-Methoxy-3-(triisopropylsilyl)pyridin.¹⁰⁹ *Toyota* et al. zeigten 1996 eine formale, enantioselektive Route zum (+)-PTX C über eine stereoselektive Umsetzung von enantiomerenreinen Cyclohexenol in *cis*-Hydrindan auf.¹¹⁰ Im Folgejahr synthetisierten *Toyota* et al. (+)-PTX C mit einer intramolekularen Nitriloxid-Cycloaddition (INOC) als Schlüsselschritt.¹¹¹ *Riechers* et al. wählten 1998 eine Cyclisierung von 3-Aminoacrylaten zur Darstellung des PTX C und weiteren verwandten Stereoisomeren.¹¹² Eine enantioselektive PTX C-Synthese, ausgehend von einem chiralen Aminoester und einem Acetylsulfon als Alkandipol-Äquivalent, publizierten 1998 und 2000 *Back* et al.^{77,113} *Jones* et al. publizierten 1999 eine Syntheseroute zu den Decahydrochinolinen *cis*-**195A**, **195J** und **195C**.⁷² *Padwa* et al. nutzten 2000 eine *Pummerer*-Cyclisierungs-Deprotonierungs-Cycloadditions-Kaskadenreaktion für die Synthese des PTX C.¹¹⁴ *Oppolzer* et al. stellten 2001 PTX C in einer effizienten asymmetrischen Synthese mit einer intramolekularen [4+2]-Cycloaddition her.¹¹⁵ Im selben Jahr wie *Oppolzer* nutzten *Akashi* et al. in ihrer titan-katalysierten PTX C-Synthese molekularen Stickstoff als Stickstoffquelle.¹¹⁶ *Sklenicka* et al. stellten 2002 einen formalen, stereoselektiven Ansatz zur Synthese eines PTX C-Derivats vor, der auf einer [3+3]-Cycloaddition beruht.¹¹⁷ 2005 nutzten *Girard* et al. einen elektrochemischen Ansatz zur Totalsynthese von (±)-Pumiliotoxin C.¹¹⁸

Chemische Synthese der Histrionicotoxine

Die ersten Beiträge zur Strukturaufklärung des Histrionicotoxins lieferten *Daly, Karle* et al. 1971 mit einer Röntgenstrukturanalyse, die das Spirogrundgerüst sowie die allenische und die acetylenische Seitenkette zeigte.⁵⁶ Auf Grundlage der Arbeiten von *Daly* konnten *Tokuyama* et al. 1974 eine große Anzahl Strukturen von verschiedenen Histrionicotoxine mit Massenspektroskopie und ¹H-NMR-Messungen aufklären.⁵⁷ Weitere Strukturen publizierte *Dalys* Arbeitsgruppe Ende der 1970er Jahre auf Grundlage von Röntgen-Strukturen und ¹³C-NMR-Messungen.^{54,119}

Die Synthese der Histrionicotoxine erwies sich jedoch aufgrund ihrer beiden

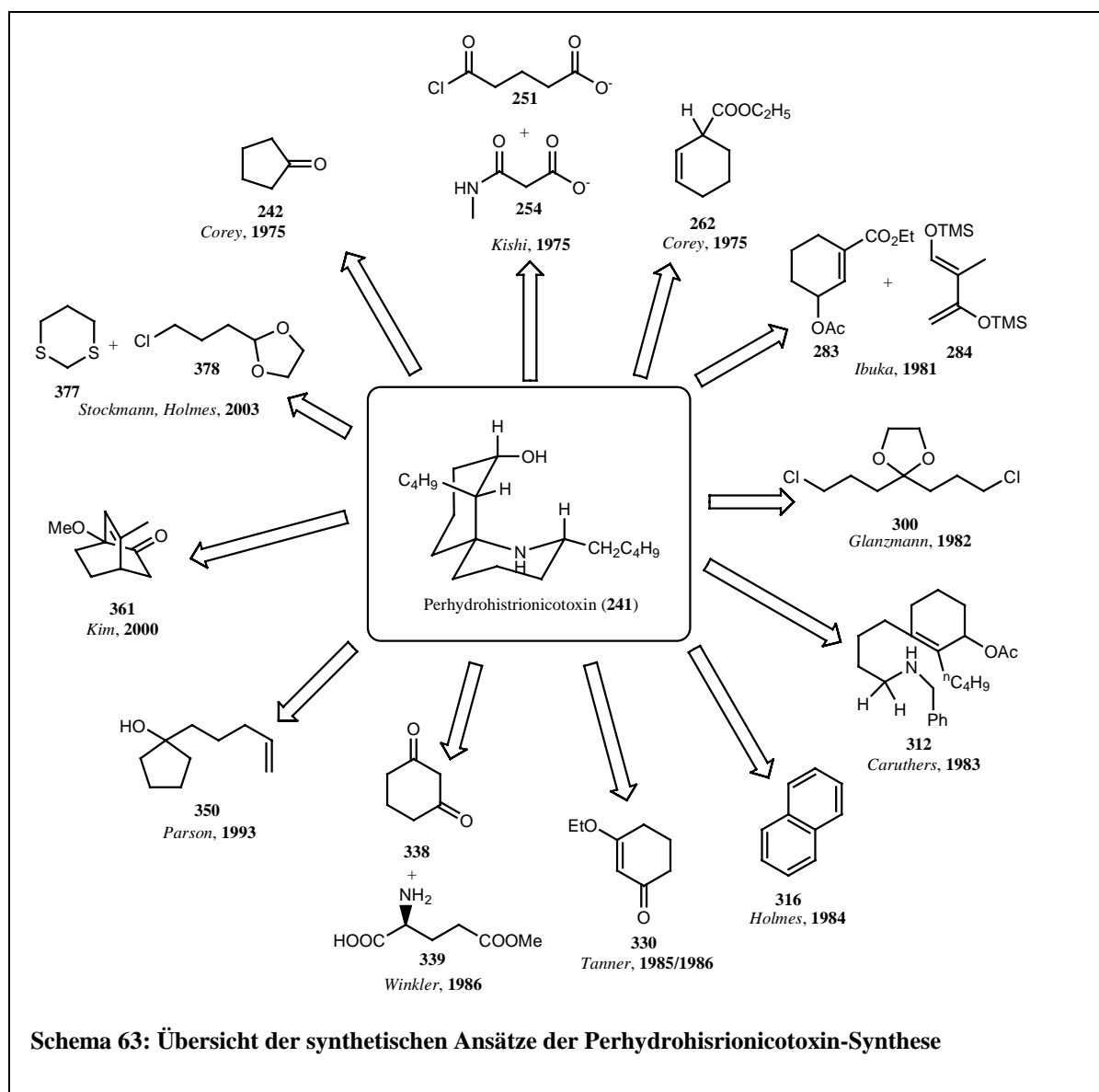


unterschiedlichen, teilweise mehrfach ungesättigten Seitenketten als problematisch. Erste Ansätze beschäftigten sich deswegen auch nicht mit den ersten strukturaufgeklärten, unge-

sättigten Histrionicotoxinen, sondern mit gesättigten Derivaten, den Perhydrohistrionicotoxinen (Abbildung 33).

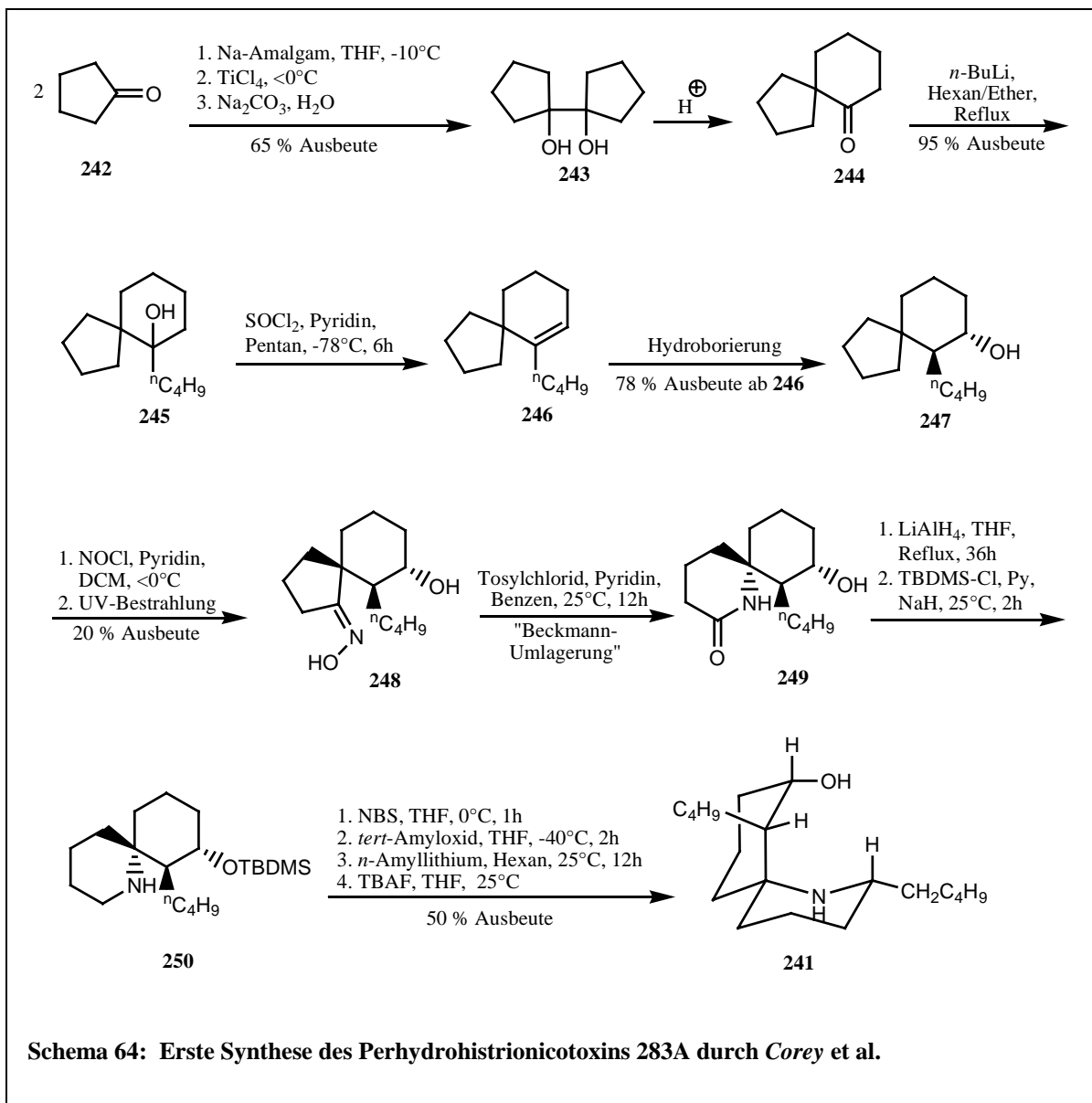
Chemische Synthese der Perhydrohistrionicotoxine

Die ersten Ansätze zur Perhydrohistrionicotoxinsynthese machte 1973 *Albuquerque*. Dazu reduzierte er einfach das natürliche ungesättigte Histrionicotoxin.⁵⁸ 1975 folgte dann die erste Synthese des Perhydrohistrionicotoxin durch *Corey*, ausgehend vom Cyclopentanon-Dimer, das sie in einer Pinakol-Umlagerung zur benötigten Spiroverbindung umsetzten.¹²⁰ Im gleichen Jahr publizierte *Kishi* eine Route zum Perhydrohistrionicotoxin über *Grignard*- und *Michael*-Reaktionen, ausgehend von den beiden Dicarbonyl-Verbindungen **251** und **254**.¹²¹ Ebenfalls 1975 gelangte *Corey* über unter Nutzung einer *Dieckmann*-Cyclisierung und über ein Keto-Oxim-Derivat zum phHTX.^{122,123} *Ibuka* publizierte 1981 eine hoch stereoselektive Syntheseroute zum HTX unter Nutzung einer *Diels-Alder*-Reaktion und verschiedenen, aufeinanderfolgenden Ringöffnungs- und Ringschlussreaktionen.¹²⁴ *Glanzmann* zeigte 1982

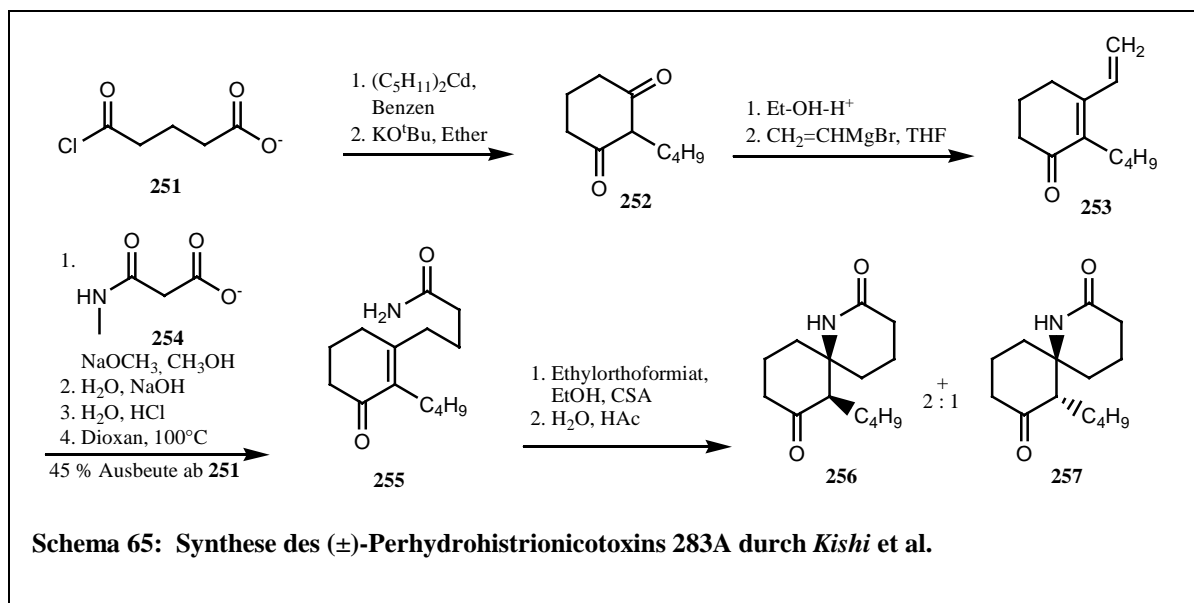


einen Weg auf, der über die Ammoniak-eingeleitete Cyclisierung eines Triketons abläuft.¹²⁵ *Caruthers* stellte 1983 eine Palladium-katalysierte Spirocyclisierung zum phHTX vor.¹²⁶ *Holmes* synthetisierte 1984 das phHTX über ein *endo*-cyclisches *N*-Benzylalken, das er unter Einfluß von Rhodiumtrichlorid zum *exo*-cyclischen, debenzylierten Aminoalken umsetzte.¹²⁷ 1985/1986 führte *Tanner* eine Synthese des phHTX durch, deren Schlüsselreaktion eine effiziente, regiospezifische Ringöffnung eines Aminoepoxids ist.^{128,129} *Winkler* nutzte 1986 die Chiralität von *L*-Glutaminsäure und eine Photocycloaddition zum Aufbau des phHTX-Gerüsts.⁸⁰ *Parsons* stellte 1993 phHTX über eine Tandem-*Michael*-Additions-Nitron-Cyclisierungs-Sequenz her.¹³⁰ Im Jahr 2000 publizierte *Kim* eine Synthese des Perhydrohistrionicotoxins, deren Schlüsselschritt eine Tandem-Pinakol-Umlagerungs-En-Strategie ist.¹³¹ 2003 untersuchten *Stockmann* und *Holmes* eine Tandem-Oxim-Struktur-*Michael*-Additions-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion als entscheidenden Syntheseschritt bei der phHTX-Darstellung.^{132,133}

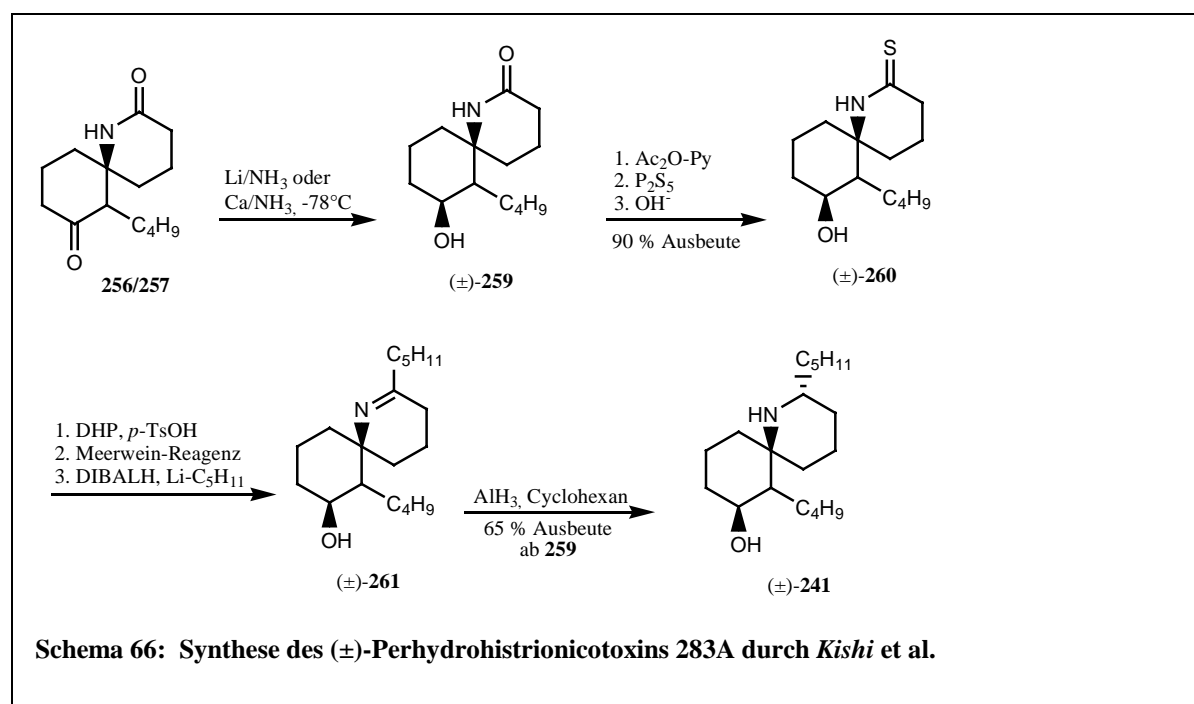
Das erste Perhydrohistrionicotoxin stellten *Albuquerque* et al. 1973 für Rezeptorbindungsuntersuchungen her, indem sie das natürliche Histrionicotoxin mit Wasserstoff und einem Pd/Aktivkohle-Katalysator reduzierten.¹³⁴ 1975 publizierten *Corey* et al. die erste wirkliche Synthese eines Perhydrohistrionicotoxins. Cyclopentanon **242** setzten sie zuerst zum Cyclopentanonpinacol **243** um, das sie anschließend in einer säurekatalysierten Pinakol-Pinakolon-Umlagerung zum Spiroketon **244** reagieren ließen. Das Spiroketon wurde mit *n*-Buthyllithium zum tertiären Alkohol **245** umgesetzt. Dieser reagiert mit Thionylchlorid und Pyridin zum Olefin **246**, das dann durch Hydroborierung zum Alkohol **247** reagieren gelassen wurde. Bestrahlung des aus dem dem Alkohol **247** durch Nitrosylchlorid und Pyridin gebildeten Nitritesters ergab das Oxim **248**. Eine *Beckmann*-Umlagerung mit Tosylchlorid und Pyridin in Benzen erzeugte das Lactam **249**, dessen Ketofunktion mittels Lithiumaluminiumhydrid zum korrespondierenden Aminoalkohol umgesetzt und die Hydroxygruppe anschließend mit TBDMS-Cl geschützt wurde (**250**). Mit *N*-Bromsuccinimid reagierte der geschützte Aminoalkohol zum *N*-Bromamin, welches zuerst mit *n*-Amyllithium, anschließender Dehydrobromierung und finaler Entschützung zum Perhydrohistrionicotoxin **241** umgesetzt wurde (Schema 64).¹²⁰



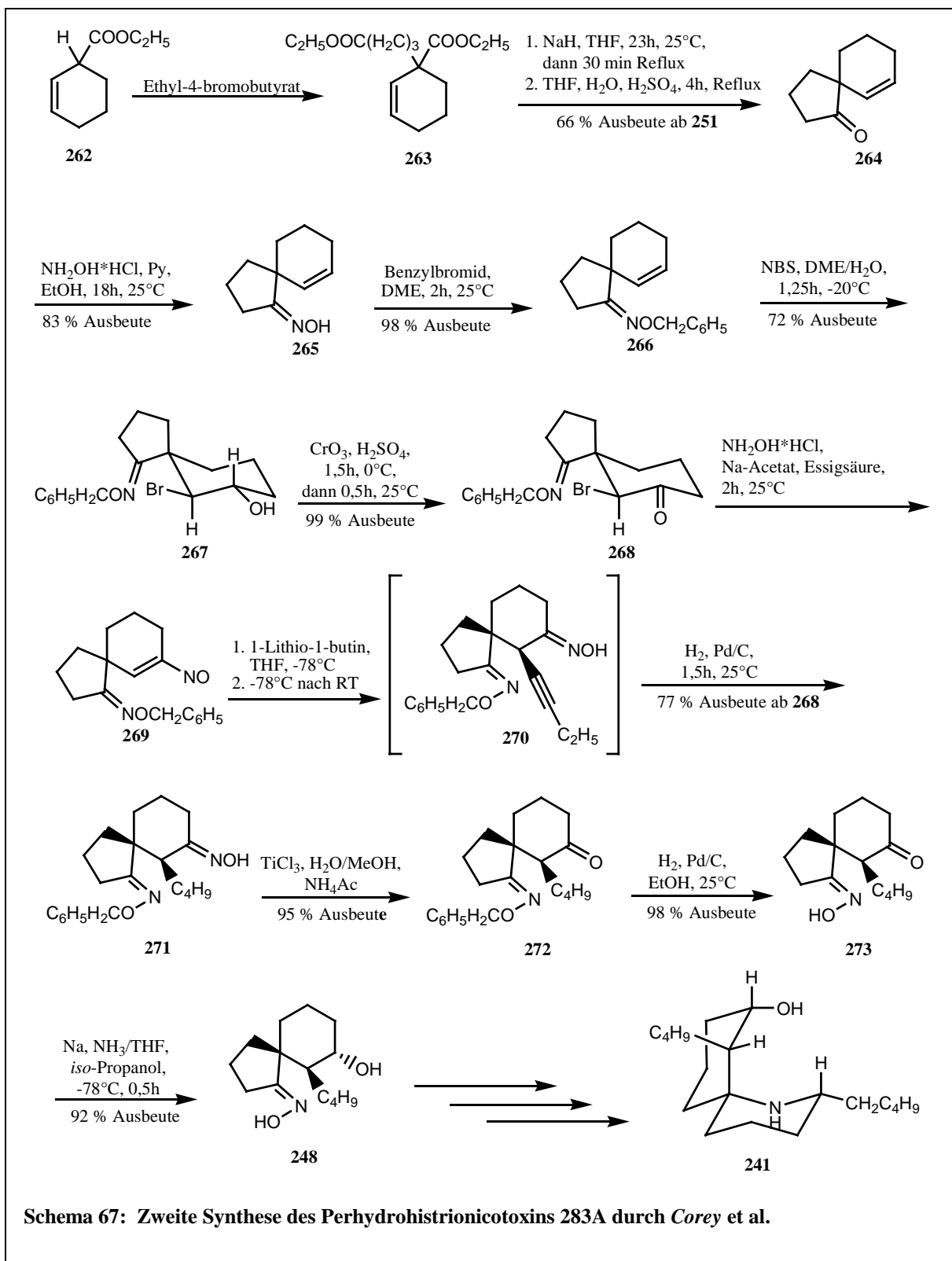
Anfang 1975 publizierten *Kishi et al.* synthetische Studien und eine praktikable Syntheseroute zum (\pm)-Perhydrohistrionicotoxin. Dazu gingen sie von Methyl-4-(chloroformyl)butyrat **251** aus, das sie in zwei Schritten zum 2-Butylcyclohexan-1,3-dion **252** umsetzten. In einer *Grignard*-Reaktion stellten sie das Vinylcyclohexenon **253** dar, das in einer *Michael*-Addition mit Methylmalonamat **254** und anschließender Hydrolyse, Neutralisation und Decarboxylierung zum α,β -ungesättigten Ketoamid **255** reagierte. Durch Behandlung mit Ethylorthoformiat in CSA-haltigen Ethanol und folgender wässriger saurer Aufarbeitung erhielten sie ein Epimerengemisch der Spiroketoalactame **256** und **257** (Schema 65).



Das Epimerengemisch der Spiroketo lactame reduzierten sie zu den korrespondierenden Alkoholen (±)-**259**, welche zu den Thiolactamalkoholen (±)-**260** umgesetzt wurden. Anschließend schützten sie den Alkohol mit THP, stabilisierten mit *Meerwein*-Reagenz den Thioiminoether und alkylierten unter DIBALH-Katalyse mit Pentanyllithium. Nach Entschützung erhielten sie die Ketimine (±)-**261**, welche direkt zum (±)-Perhydrohistrionicotoxin **283A** ((±)-**241**) reduziert wurden (Schema 66). Durch Variation der Alkylseitenketten während ihres Einbaus in das Histrionicotoxin erhielten sie auch das (±)-Octahydrohistrionicotoxin.^{121,135}



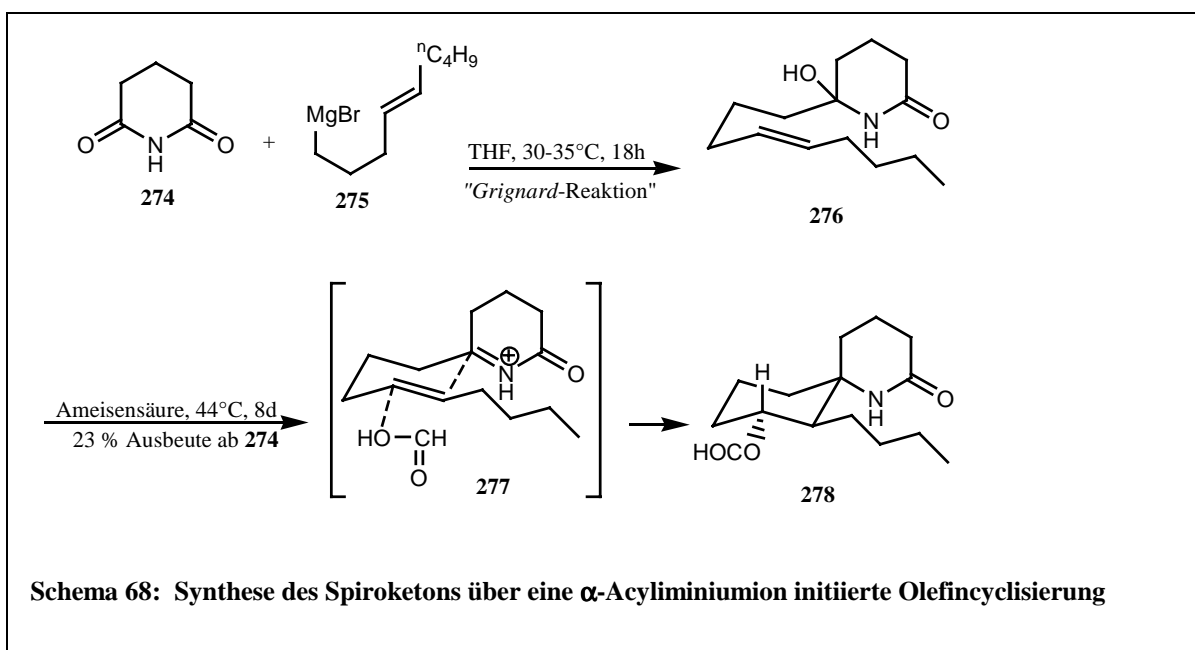
Im Jahr ihrer ersten Perhydrohistrionicotoxinsynthese publizierten *Corey et al.* eine weitere Synthese dieser Verbindung, die ebenfalls über das Intermediat **248** verläuft. Ausgegangen waren sie dabei von Ethyl-2-cyclohexen-1-carboxylat **262**, das sie mit 4-Brombutyrat alkylierten und so den ungesättigten Diester **263** erhielten, den sie in einer *Dieckmann*-



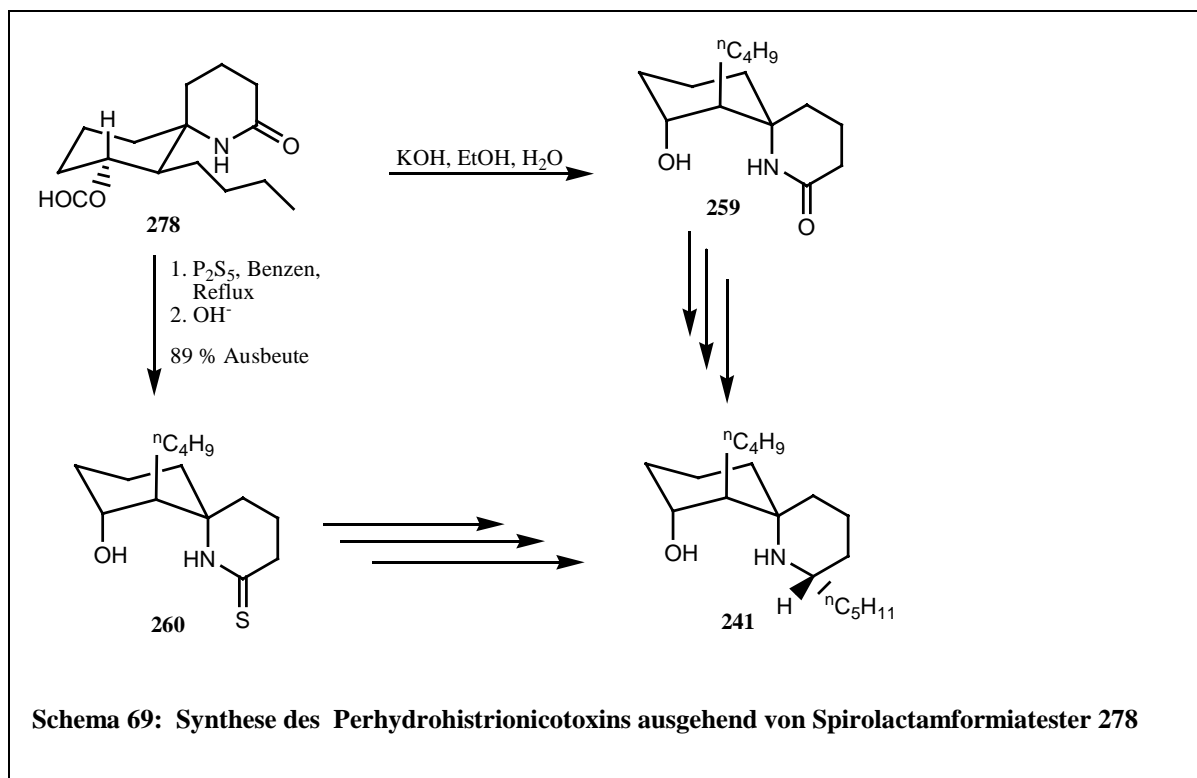
Schema 67: Zweite Synthese des Perhydrohistrionicotoxins 283A durch *Corey et al.*

Cyclisierung mit anschließender hydrolytischer Decarboxylierung zum Spiroketon **264** umwandelten. Durch Behandlung mit Hydroxylaminhydrochlorid erhielten sie Oxim **265**. Das Natriumsalz dieser Oxime reagierte mit Benzylbromid in DME sehr positionsspezifisch zum *O*-Benzyl-Derivat **266**. Im nächsten Schritt wurde mit NBS stereoselektiv die Doppelbindung hydroxybromiert und so das Bromhydrin **267** erhalten. In einer *Jones*-Oxidation wandelte sich der Alkohol in das korrespondierende Bromketon **268** um. Dieses reagierte mit Hydroxylaminhydrochlorid zu Oxim **269**. Mit 1-Lithio-1-Butin und durch Erhöhung der Temperatur auf Raumtemperatur ergab sich das acetylenische Oxim **270**, das direkt mit Wasserstoff an einem Pd/Aktivkohle-Katalysator zu **271** reduziert wurde. Anschließend wurde die ungeschützte Oximfunktion zum Keton **272** umgesetzt und das geschützte Oxim reduktiv zum Keto-Oxim **273** debenzyliert. Durch stereokontrollierte Reduktion der Ketofunktion von **273** mit Na/NH₃ und Isopropanol als Protonenquelle erhielten sie das Intermediat **248** ihrer vorangegangenen Synthese, das sie analog dieser zum Perhydrohistrionicotoxin (**241**) umsetzen konnten (Schema 67).^{120,122,123}

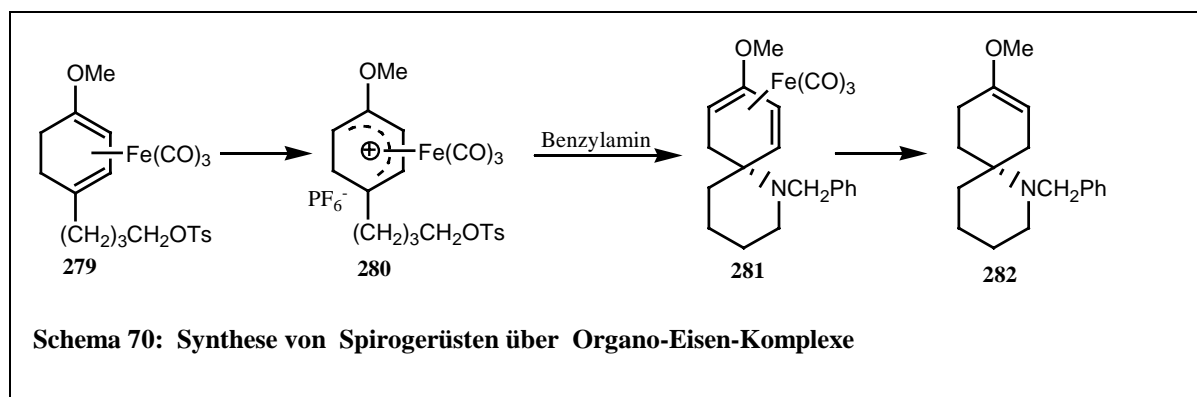
1978 und 1979 publizierten *Schoemaker* et al. und *Evans* et al. Synthesen des Perhydrohistrionicotoxins, die als Schlüsselschritt eine stereoselektive, durch ein α -Acyliminiumion eingeleitete, Olefin-Cyclisierung beinhalten. Dazu kuppelten sie das Piperidin-2,6-dion **274** in einer *Grignard*-Reaktion mit (*E*)-4-nonen-1-yl-magnesiumbromid **275** zu dem Piperidin-Derivat **276**, welches in Ameisensäure über den Übergangszustand **277** zu dem Spirolactamformiatester **278** cyclisierte (Schema 68).



Aus dem Spiroketonformiatester **278** ließen sich zwei Intermediate der Perhydrohistrionicotoxinsynthese von *Kishi* et al. herstellen. Durch basische Hydrolyse spalteten sie den Ester und erhielten das Hydroxyspirolactam **259**, während durch Reaktion mit Phosphorpentasulfid und anschließender Hydrolyse das Thiolactam **260** gebildet wurde. Die beiden Lactame konnten nun nach den von *Kishi* beschriebenen Synthesen zum Perhydrohistrionicotoxin (**241**) umgesetzt werden (Schema 69).^{121,135-139}

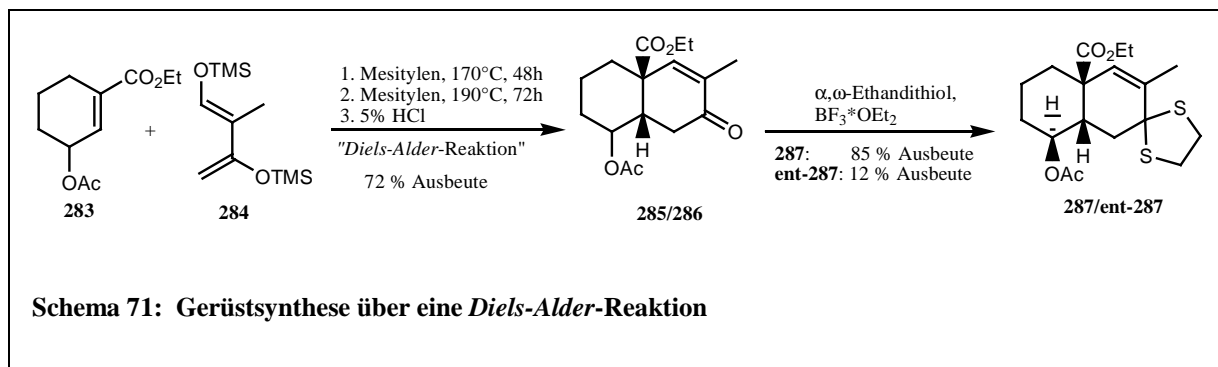


Pearson et al. stellten 1980 einen potentiellen Weg zu Spiroverbindungen vor, der auf der Reaktion von Cyclohexadienylium-Fe(CO)₃ mit Benzylamin und anschließender Entfernung des Eisens beruhte (Schema 70).¹⁴⁰

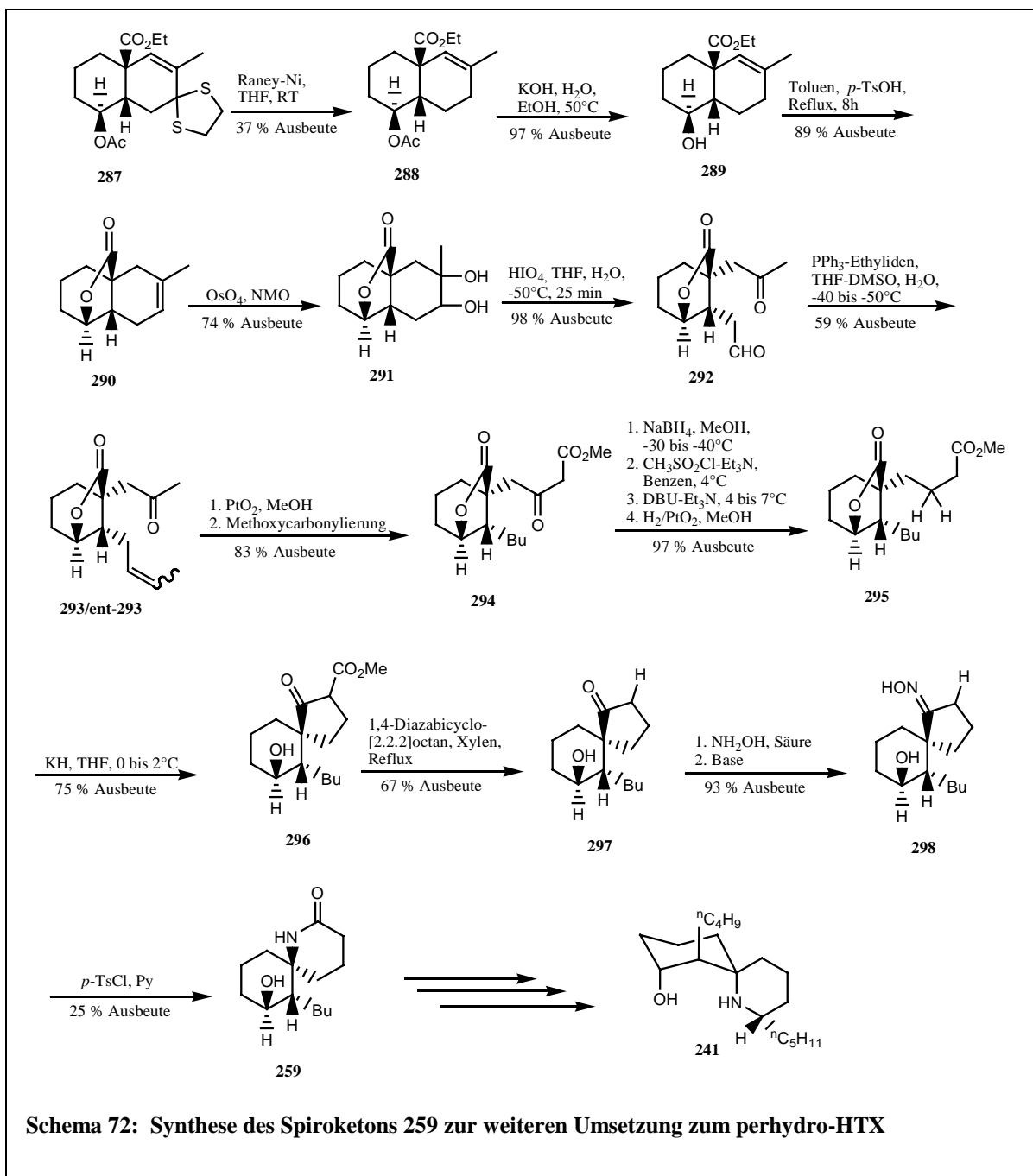


1981 publizierten *Ibuka* et al. eine neue Syntheseroute zum Perhydrohistrionicotoxin. Sie kuppelten dazu den Ester **283** in einer *Diels-Alder*-Reaktion mit dem Butadien-Derivat **284** zu

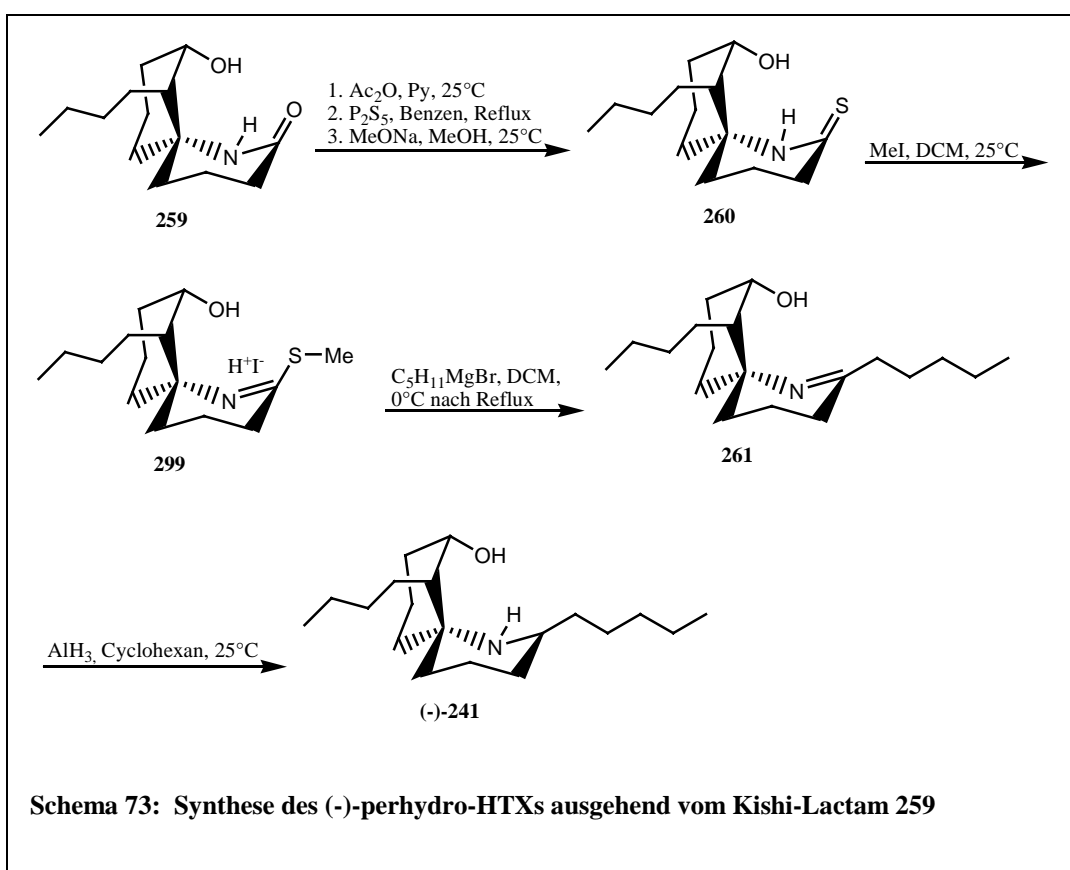
einem Gemisch der Enone **285** und **286**. Anschließend thioacetalisierten sie die Ketofunktion zu den Enantiomeren **287** (Schema 71).



Das Hauptprodukt der Thioacetalisierung (**287**) desulfurierten sie reduktiv zum Acetoxyester **288**, der im nächsten Schritt basisch zum Hydroxyester **289** entschützt wurde. Das thermodynamisch stabilere Lacton **290** bildete sich durch Behandlung mit *para*-Toluensulfonsäure in siedendem Toluol. Durch Osmiumtetroxid / *N*-Methylmorpholin-1-oxid oxidierte die Doppelbindung erst zum Glykol **291** und anschließend mit Iodsäure zum Ketoaldehyd **292**. Für eine chemoselektive C-C-Verknüpfung wurde in einer Wittig-Reaktion der Aldehyd mit Triphenylphosphinethylen zum Ketolactam **293** umgesetzt. Durch Reduktion und darauffolgende Methoxycarbonylation erhielten sie den β -Ketoester **294**, den sie anschließend zum Ester **295** reduzierten. In einer Dieckmann-Kondensations-Reaktion öffneten sie das Lactam und bildeten die Spiro-Verbindung **296**. Das daraus resultierende Hydroxyketon **297** erhielten sie durch Behandlung mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan in siedendem Xylen. Durch Oximinierung (**298**) und anschließende Beckmann-Umlagerung kamen sie zu dem durch Kishi, Corey und Evans bekannten Intermediat **259**, das auf einem der bekannten Wege zum Perhydrohistrionicotoxin umgesetzt werden konnte (Schema 72).¹²⁴

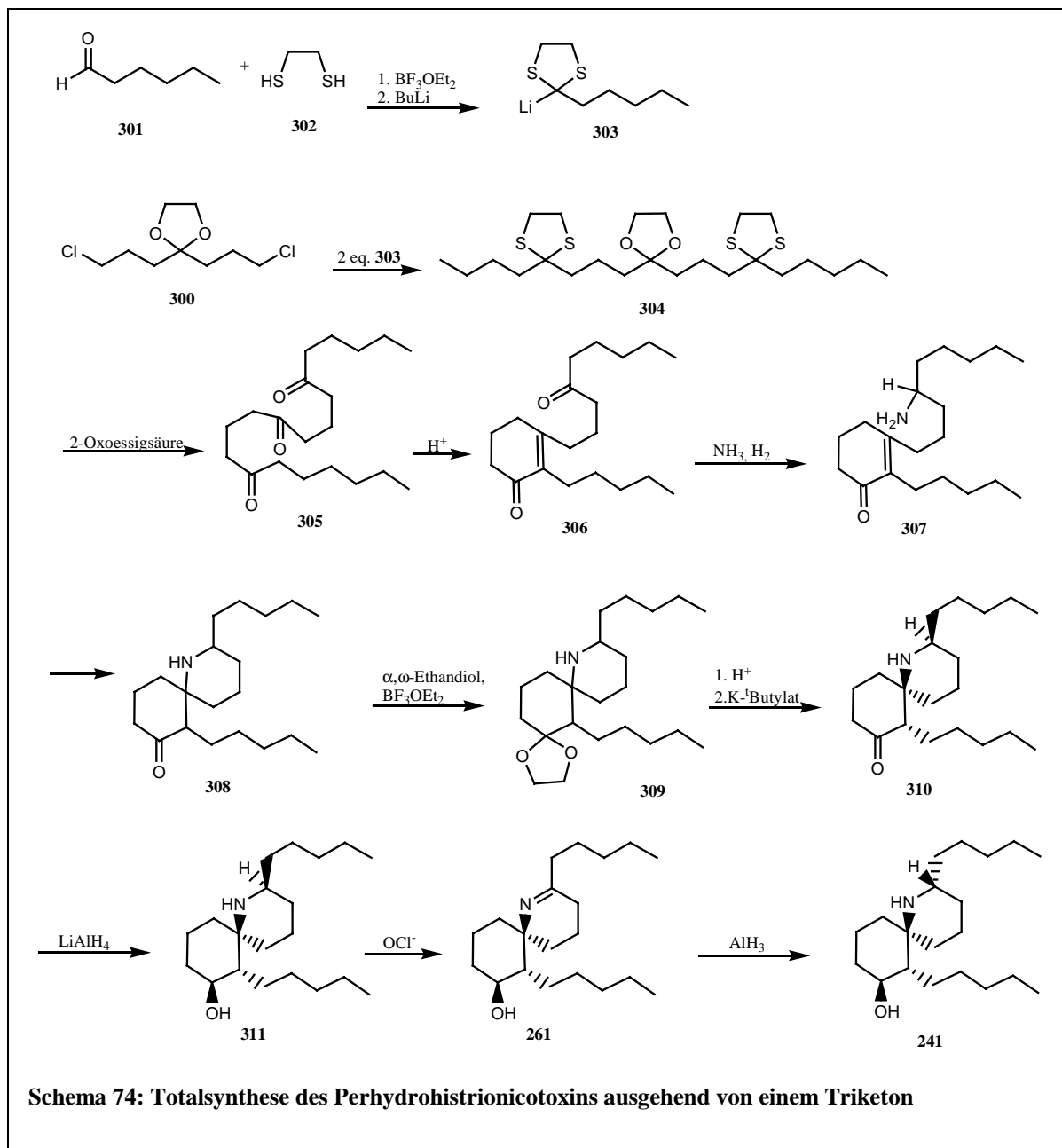


Takahashi et al. stellten 1982 eine neue Synthesestrategie zur Umwandlung von *Kishis* Lactam **259** in Perhydrohistrionicotoxin vor. Dieses Lactam setzten sie nach temporärer Schützung der Hydroxy-Funktion zum Thiolactam **260** um. Anschließend bildeten sie durch Reaktion mit Methyljodid den korrespondierenden Thiolactamether **299**, den sie in einer *Grignard*-Reaktion mit Pentylmagnesiumbromid zum Ketimin **261** umsetzten. Mit Aluminiumhydrid reduzierten sie das Ketimin zum Zielmolekül, dem natürlichen (-)-Perhydrohistrionicotoxin (**241**, Schema 73).¹⁴¹



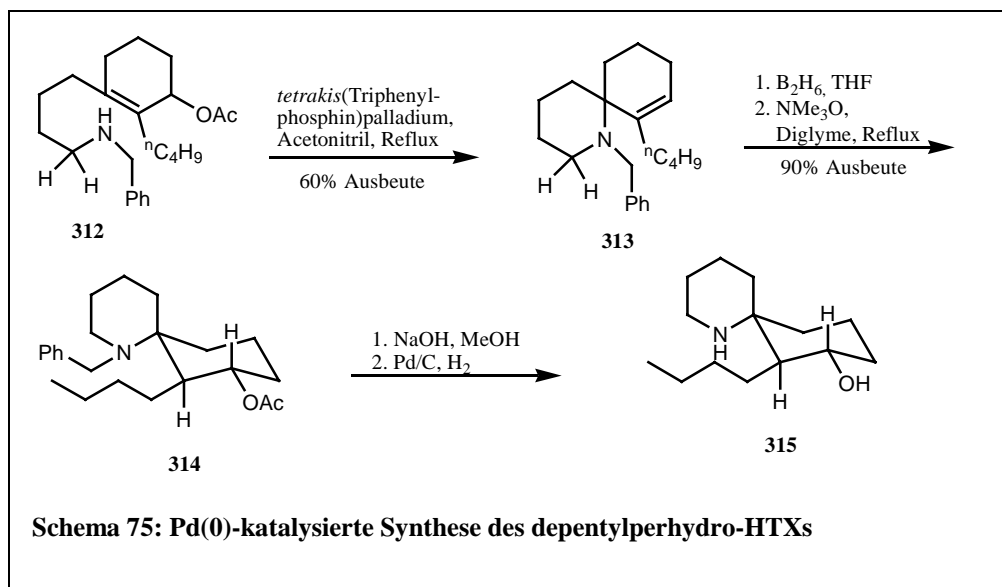
Viele Synthesen im Bereich der Histrionicotoxine wählten als Zielmolekül *Kishis*-Lactam **259**, dessen Umsetzung zum Perhydrohistrionicotoxin bewährt war. 1982 publizierten *Glanzmann* et al. eine Totalsynthese bei der sie von Dichlorketal **300** ausgingen, das aus Butyrolacton leicht und in großen Mengen zugänglich ist. Dieses knüpften sie an zwei Äquivalente des Thioketals **303**, das aus Butanal **301** und α,ω -Ethandithiol **302** gebildet wurde. Durch 2-Oxoessigsäure wurden die Ketale gespalten und das korrespondierende Triketon **305** erhalten, das unter sauren Bedingungen cyclisierte (**306**). In einer reduktiven Aminierung wurde die Ketofunktion der Alkylkette zur Aminogruppe umgewandelt (**307**), was eine spontane Cyclisierung zur Spiroverbindung **308** zur Folge hatte. Durch α,ω -Ethandiol wurde die Ketofunktion acetalisiert (**309**), durch Säureeinwirkung der Piperidinring

gespalten und anschließend durch Kaliumbutyrat wieder geschlossen und so das thermodynamisch stabilere Spirosystem **310** erhalten. Das Keton wurde nun zum Alkohol **311** reduziert und anschließend durch Hypohalgenid das Piperidin zum Tetrahydropyridinsystem **261** umgewandelt. Dieses Intermediat konnten sie mit Aluminiumhydrid Perhydrohistrionicotoxin (**241**) reduzieren (Schema 74).¹²⁵

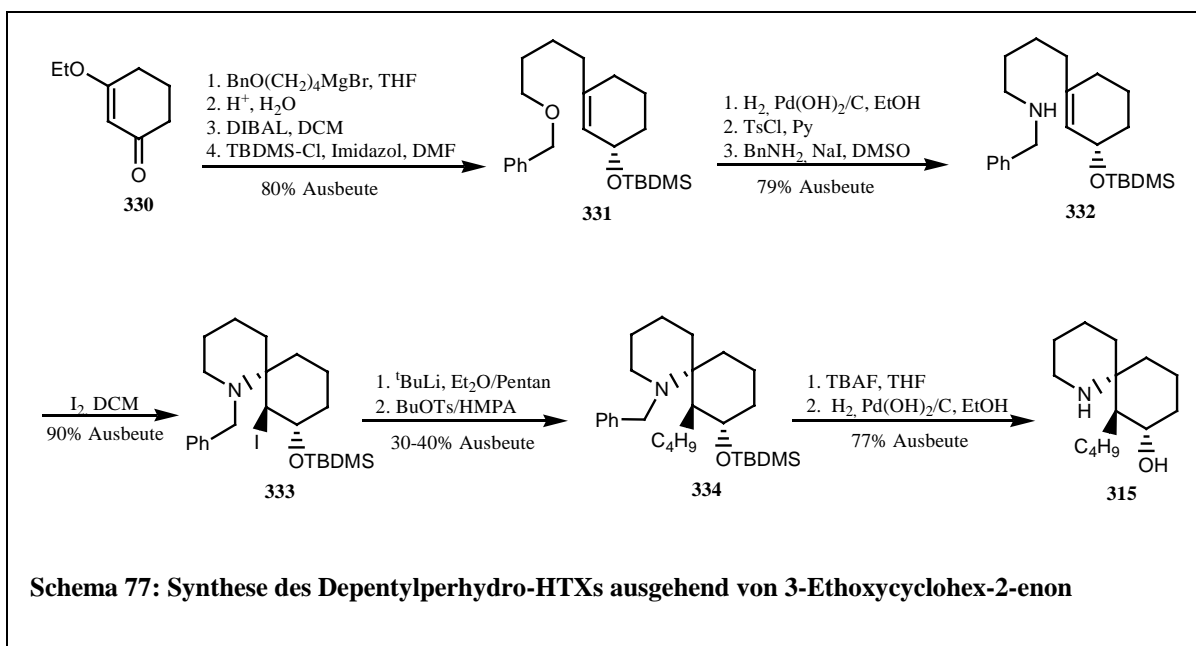
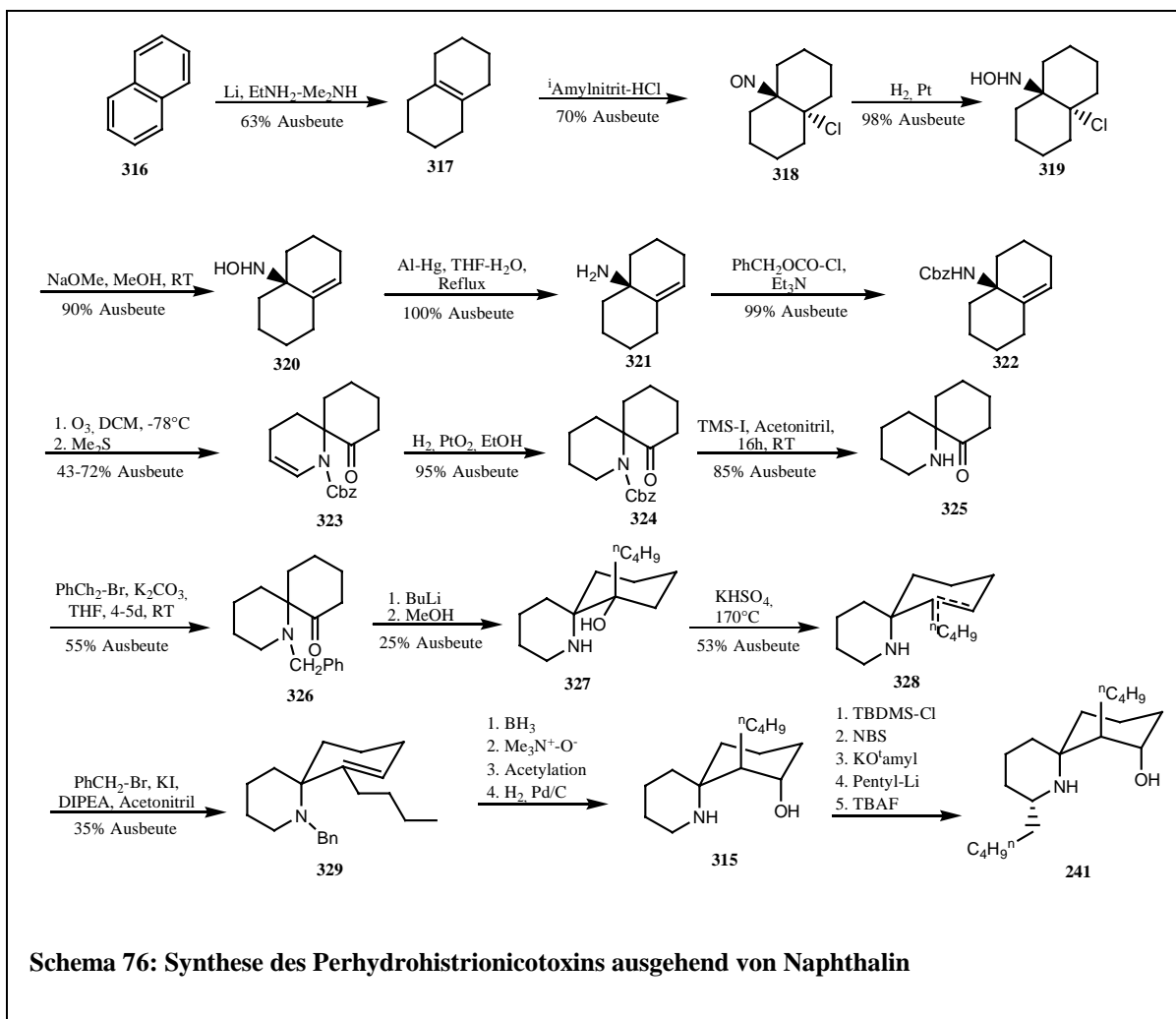


1983 folgte von *Carruthers* und *Cumming* ein Ansatz zur Synthese von Spiroverbindungen, bei der die Cyclisierung durch einen Palladium(0)-Katalysator ermöglicht wurde. Dabei gingen sie von dem Cyclohexenalkylamin-Derivat **312** aus, das sie intramolekular unter $\text{Pd}(0)$ -Katalyse zur Spiroverbindung **313** kuppelten. Anschließend hydratisierten sie in Anti-

Markownikow-Position und erhielten nach Aufarbeitung das korrespondierende Acetat **314**, von welchem unter basischen Bedingungen die Acetat-Schutzgruppe und durch Reduktion die Amin-Schutzgruppe entfernt und so das Depentylperhydrohistrionicotoxin **315** erhalten wurde (Schema 75).¹²⁶

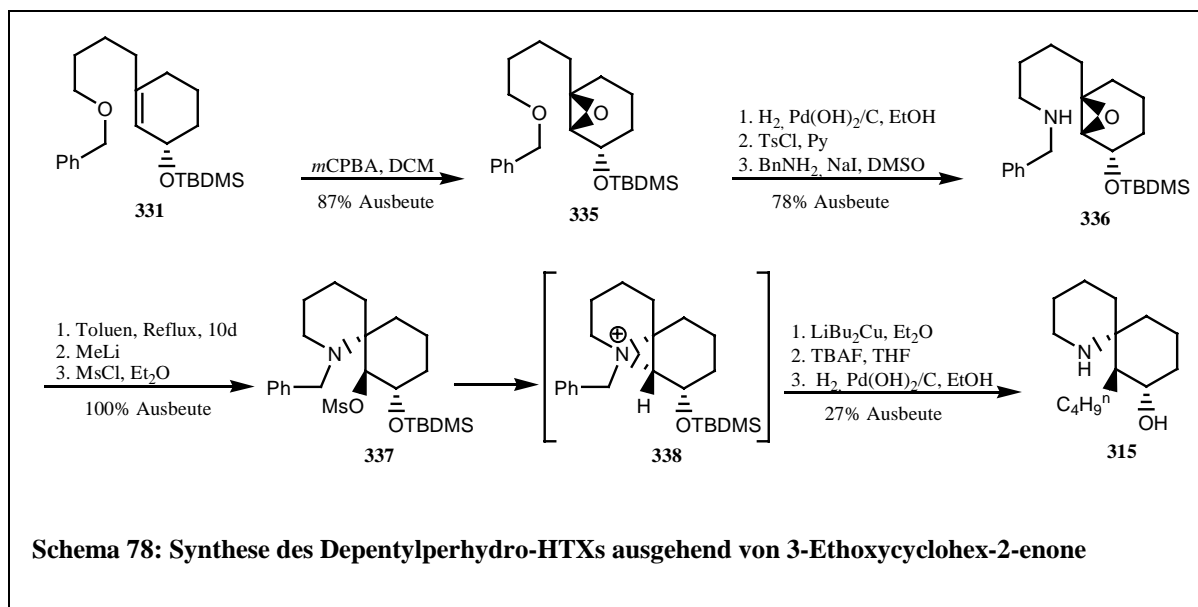


Holmes et al. publizierten 1984 eine neue Syntheseroute bei der sie von Naphthalin **316** ausging, das zuerst sie zum Octalin **317** reduzierten und dann zum Nitrosylchlorid **318** umsetzten. Dieses reduzierten sie zum korrespondierenden Hydroxylamin-Derivat **319**. Anschließend dehydrochlorierten sie erst zum Octahydronaphthalenylhydroxylamin **320**, das sie noch zum Amin **321** reduzierten. Die Aminfunktion schützten sie mit einer Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe zum Urethan **322**. Ozonolyse dieses Urethans ergab nach Aufarbeitung das azaspirocyclische Enamid **323**, dessen Doppelbindung anschließend reduziert wurde (**324**). Durch Umschützung kamen sie über das ungeschützte Aminoketon **325** zum *N*-Benzylamin **326**, an das in einem mehrfach durchlaufenen Arbeitsschritt erst *n*-Buthyllithium addiert und anschließend das Addukt mit Methanol zu dem Hydroxylamin **327** gequenchet wurde. Dehydratisierung des Hydroxylamins ergab eine Mischung von *exo*- und *endocyclischen* azaspirocyclischen Alken **328**, deren Aminfunktion im nächsten Schritt für weitere Reaktionen geschützt wurde. Für weitere Umsetzungen zum Depentylperhydrohistrionicotoxin **315** wurde das *endocyclische* Alken **329** eingesetzt, das schon die benötigte Stereochemie besaß. Aus dem Depentylperhydrohistrionicotoxin **315** konnte in wenigen Schritten das Perhydrohistrionicotoxin **241** erhalten werden (Schema 76).¹²⁷



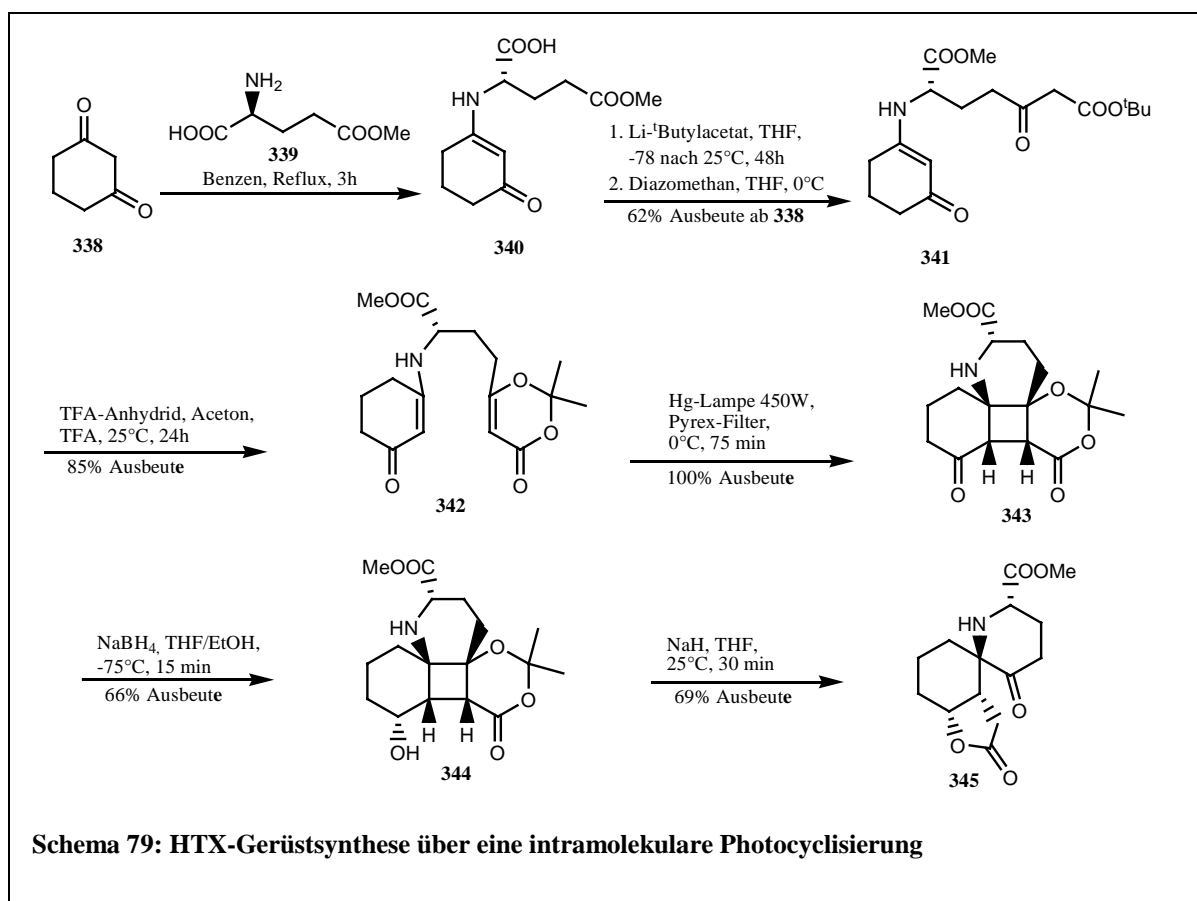
Aufarbeitung erst zum Enon und dann zum TBDMS-Ether **331** umsetzen. Der als Benzylether geschützte Alkohol wurde entschützt, tosyliert, um eine bessere Abgangsgruppe zu erhalten, und dann durch ein Benzylamin substituiert (**332**). Durch Behandlung mit Iod cyclisierte **332** zum Spiro-Grundgerüst **333** des Histrionicotoxins. Nach finaler Entschützung erhielten sie so das angestrebte Depentylperhydrohistrionicotoxin **315**, welches weiter zum Perhydrohistrionicotoxin umgesetzt werden konnte (Schema 77).^{128,129}

Basierend auf ihrer vorangegangenen Depentylperhydrohistrionicotoxin-Synthese stellten *Tanner* und *Somfai* eine zweite Synthesevariante vor. Dazu gingen sie wieder von dem 3-Ethoxycyclohex-2-enon **330** aus, das sie in einer *Grignard*-Reaktion zu Verbindung **331** umsetzten (Schema 77). Die ungesättigte Verbindung **331** behandelten sie mit *m*CPBA und erhielten so in einer *Prileschajew*-Reaktion das Epoxid **335**. Anschließend substituierten sie den geschützten Ether durch ein geschütztes Amin (**336**). Durch Erhitzen in Toluol cyclisierten sie das Amin zum HTX-Grundgerüst und mesitylierten anschließend die Hydroxyfunktion. Mit dem Übergangszustand **338**, der durch Abgang des Mesitylats erreicht wurde, war das Gerüst für die Einführung der Buthylfunktion präformiert. Nach Entschützung des Alkohols und des Amins erhielten sie wieder das Depentylperhydrohistrionicotoxin **315** (Schema 78).¹²⁹

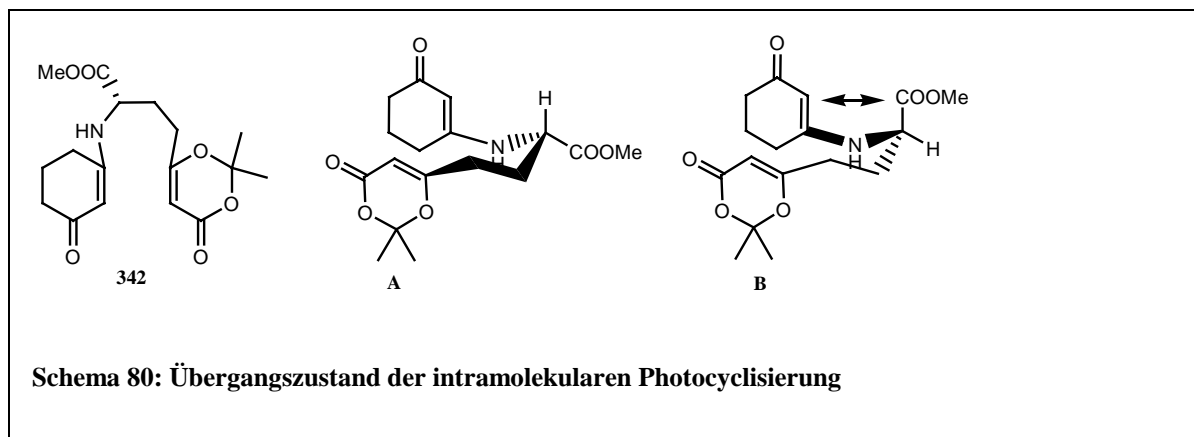


Winkler et al. publizierten 1986 die erste stereoselektive Synthese eines Histrionicotoxin-Ringsystems auf Basis einer intramolekularen Photocycloaddition. Dazu kondensierten sie das Cyclohexandion **338** mit *L*-Methylglutamat **339** zu dem vinylogenen Amid **340**. Durch

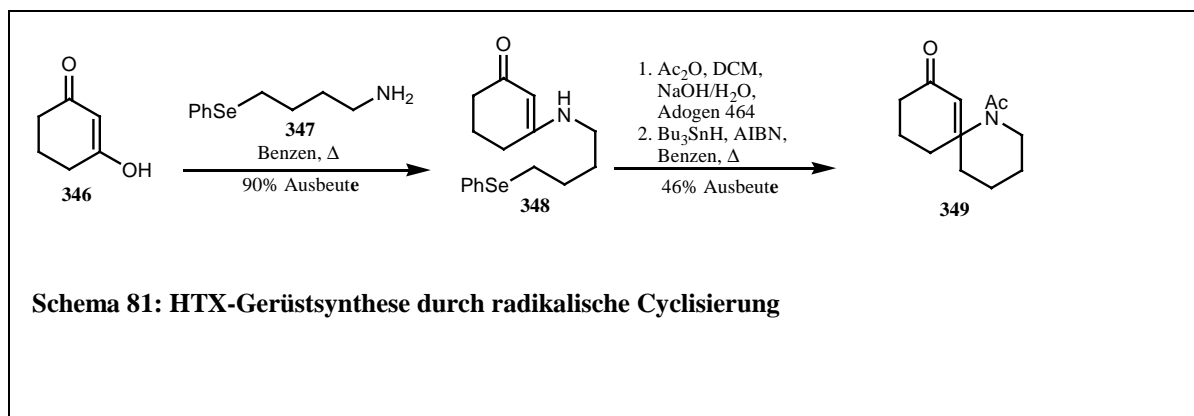
Behandlung mit dem Lithiumenolat des Butylacetats erhielten sie einen β -Ketoester, der zum korrespondierenden Methylester **341** umgesetzt wurde. Das für die Photoaddition benötigte Substrat **342** bildete sich aus Methylester **341** nach Behandlung mit Trifluoressigsäureanhydrid. Diese photoreaktive Verbindung bestrahlten sie mit einer Quecksilberdampf Lampe und cyclisierten so quantitativ zu dem Photoaddukt **343**, dessen Ketofunktion sie anschließend durch Hydrid-Addition von der konvexen Seite des Moleküls aus zum Alkohol **344** reduzierten. Deprotonierung von Verbindung **344** ergab das Lacton **345** mit dem Gerüstsystem des Histronicotoxins. Zur Vervollständigung der Perhydro-HTX-Synthese musste noch die Carbonylfunktion entfernt, die durch die Aminosäure eingeführte Carboxyl-Gruppe zur Pentyl-Kette umgewandelt, die Stereochemie der Hydroxy-Gruppe geändert sowie die Butylseitenkette homologisiert werden (Schema 79).



Die exclusive Bildung des Photoadduktes lässt sich bei Betrachtung der Übergangszustände erklären. Im Übergangszustand **A** ist die Carboxymethyl-Gruppe der Glutaminsäure pseudo-äquatorial angeordnet, was energetisch günstiger ist als die pseudo-axiale Anordnung im Übergangszustand **B** (Schema 80).⁸⁰

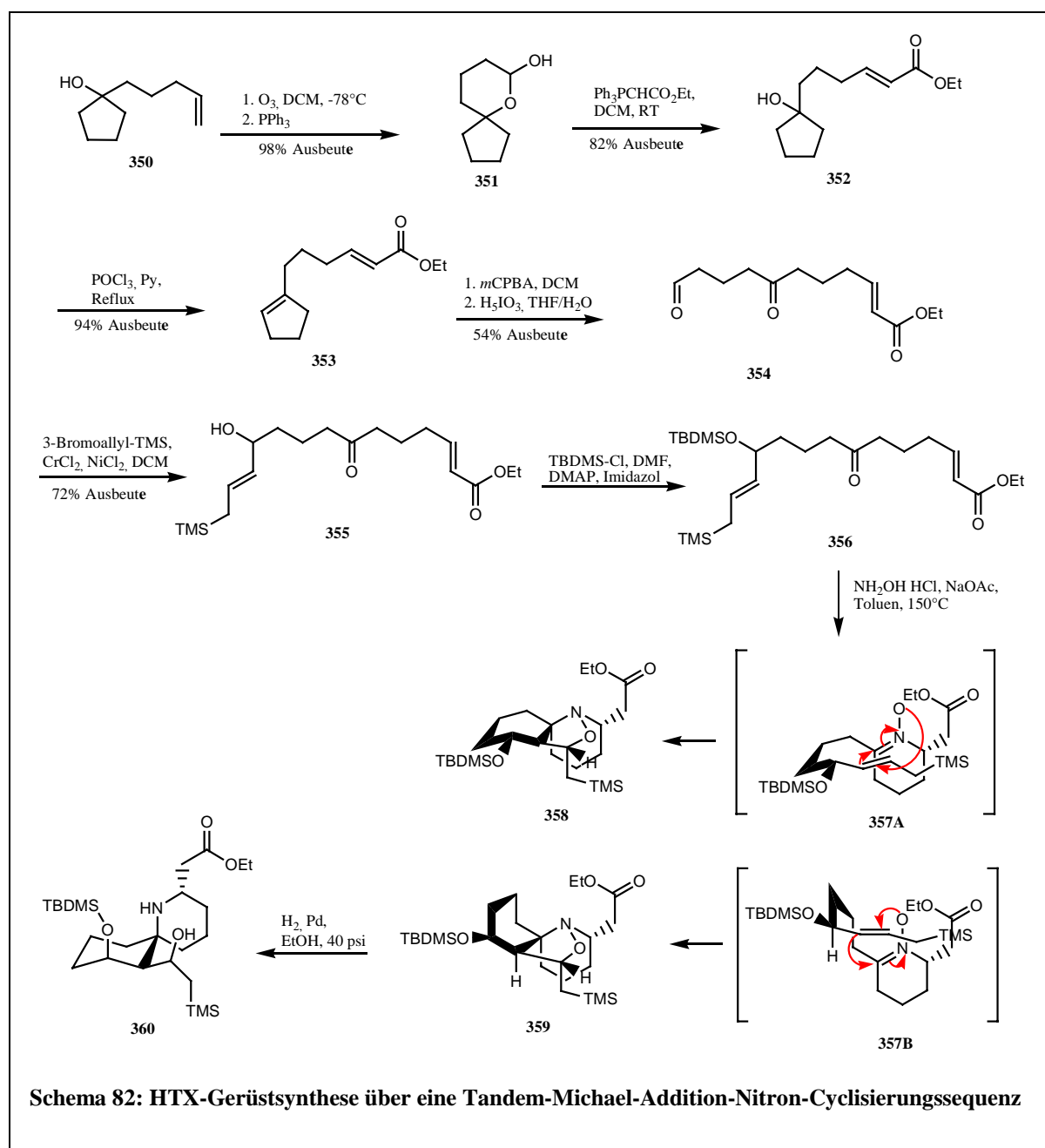


1989 stellten *Middleton* und *Simpkins* einen Ansatz zum Aufbau des HTX-Spirogerüsts vor, der als Schlüsselschritt eine radikalische Cyclisierung beinhaltet. Dazu kondensierten sie zuerst das 3-Hydroxycyclohex-2-enon **346**, die Enolform des Cyclohexan-1,3dions, mit dem phenylselenierten Amin **347** zu dem vinylogenen Amid **348**. Das Amid acetylierten sie zum Schutz in einem Zwei-Phasen-System (DCM/NaOH) und cyclisierten mit Tributylzinnhydrid und AIBN als Radikalstarter zum Azospiroundecan **349** (Schema 81).¹⁴²

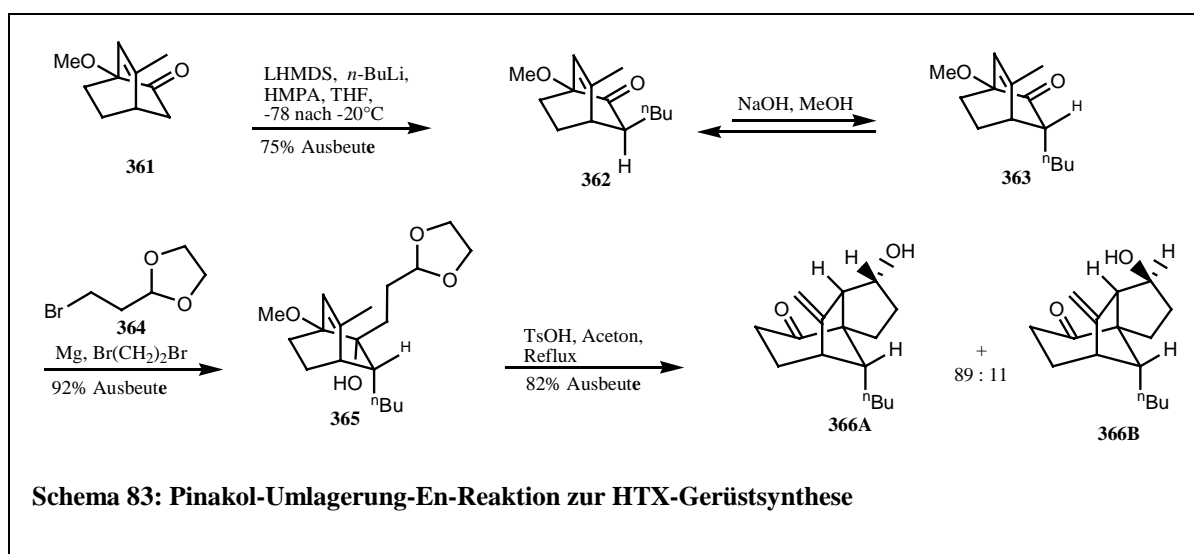


1993 publizierten *Parsons* et al. eine Gerüstsynthese für das Histronicotoxin, die auf einer Tandem-*Michael*-Addition-Nitron-Cyclisierungssequenz basiert. Durch Behandlung von Cyclopentanol mit dem aus 1-Bromopent-4-en erhaltenen *Grignard*-Reagenz erhielten sie die Ausgangsverbindung **350**. Ozonolyse des Alkohols **350** und nachfolgende reduktive Aufarbeitung mit Triphenylphosphin führte zum Lactol **351**. Um den Acrylester **352** zu erhalten, öffneten sie den Lactolring mit Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran. Durch Phosphoroxychlorid dehydratisierten sie den Alkohol und erhielten Verbindung **353**. Epoxidierung mit *m*CPBA und anschließende Öffnung des Epoxids mit Periodat lieferte den Diketoaldehyd **354**. In einer chromvermittelten Addition von 3-Bromallyltrimethylsilan bildeten sie das Ausgangsmolekül für die Cyclisierung (**355**), dessen freie Hydroxyfunktion

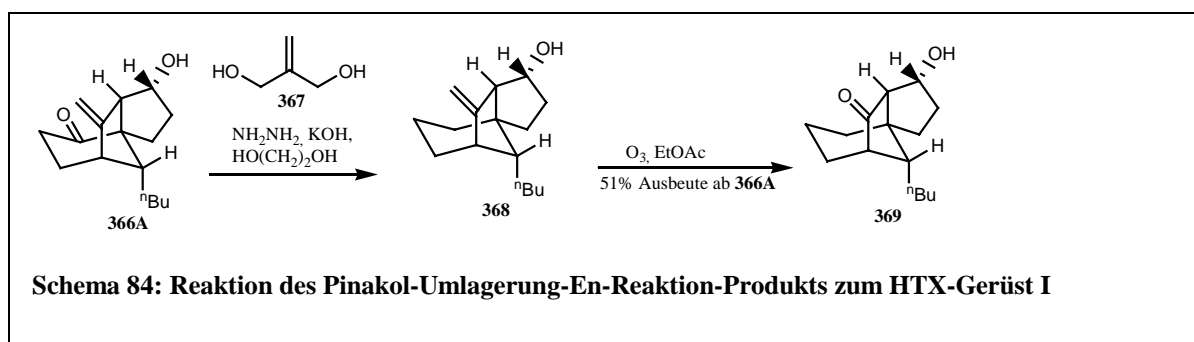
sie noch mit einer TBDMS-Schutzgruppe versehen (**356**). Unter Einfluß von Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumacetat in wässrigem Toluol bei 150°C cyclisierte Verbindung **356** zu den beiden Isoxazolidinen **358** und **359**. Unter den vorliegenden Ringschlussbedingungen entstand zuerst das Nitron **357**, das sich in zwei räumlichen Strukturen vor der Cyclisierung anordnen konnte. Dabei ist aufgrund der ermittelten Stereochemie der „bootartiger“ Übergangszustand wahrscheinlicher als ein „sesselartiger“. Isoxazolidinen **359** lieferte nach erfolgter reduktiver Spaltung der Stickstoff-Sauerstoff-Bindung das Histrionicotoxingerüst **360** (Schema 82).¹³⁰



Kim et al. bauten 2000 eine Tricyclo[5.3.1.0^{1,5}]undecan-Gerüst in einer Tandem-Pinacol-Umlagerung-En-Strategie auf, die auch zur Synthese von Perhydrohistrionicotoxinen eingesetzt werden kann. Dazu gingen sie von Keton **361** aus, das sie zum *exo*-Produkt **362** butylierten. Eine Behandlung mit methanolischer Natronlauge ergab eine teilweise Epimerisierung zu dem *endo*-butylierten Keton **363** (*exo* : *endo* = 73 : 27). Durch Chromatographie trennten sie das benötigte *endo*-Isomer **363** ab und alkylierten mit **364** das Keton in einer Grignard-Reaktion zum *endo*-Alkohol **365**. In einer Pinacol-Umlagerung-En-Reaktion erhielten sie die tricyclischen Intermediate **366A** und **366B** (Schema 83).

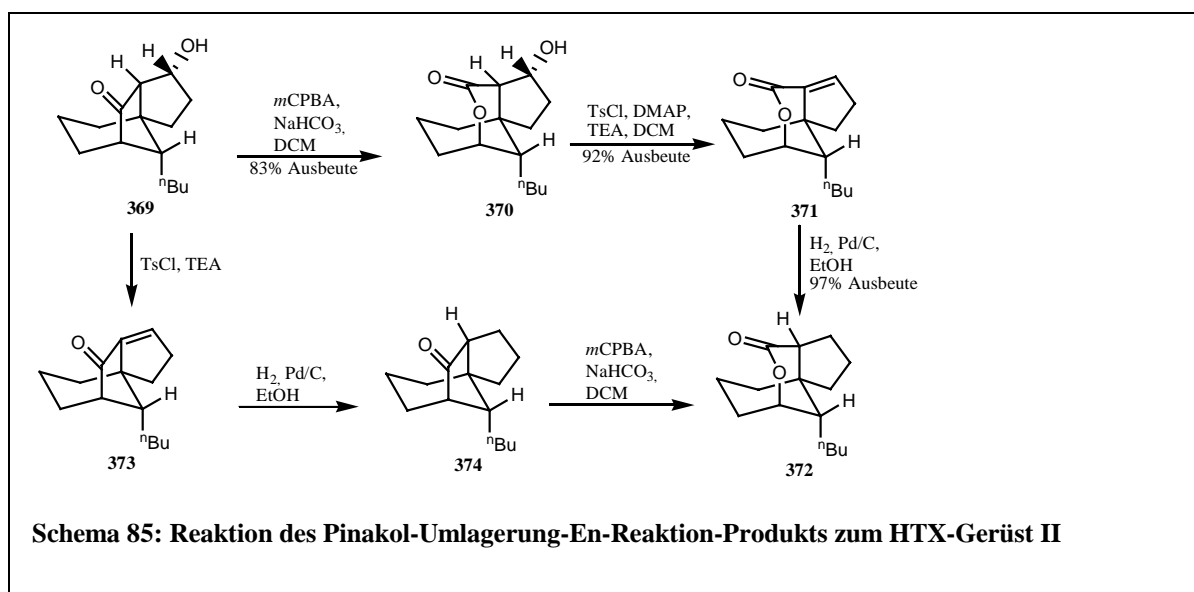


Die Keto-Funktion des durch Pinacol-Umlagerung-En-Reaktion entstandenen Tricyclus **367A** wurde im Anschluß zum Alkyl reduziert (**368**) und die Doppelbindung durch Ozonolyse zum Keton oxidiert (**369**, Schema 84).

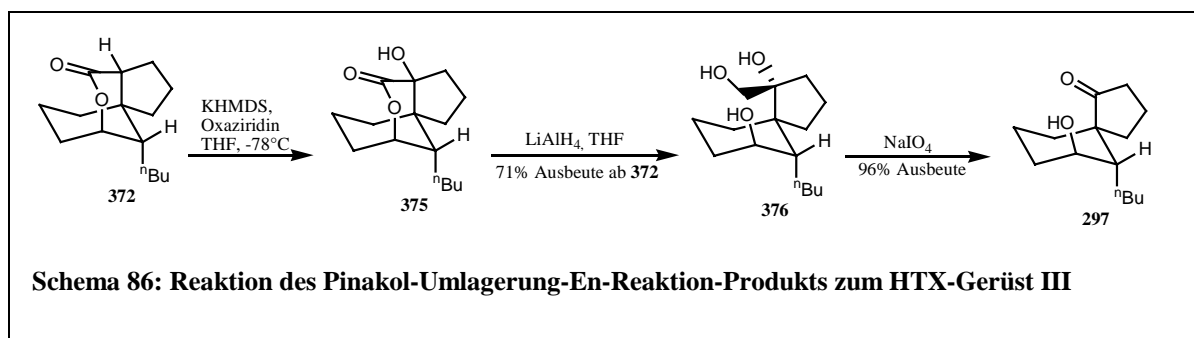


Das tricyclische Hydroxyketon **369** konnte nun auf zwei verschiedenen Wegen zu dem benötigten Lacton **372** umgesetzt werden. Bei dem ersten Weg wurde das Hydroxyketon einer Baeyer-Villiger-Reaktion unterzogen und so das Hydroxylacton **370** erhalten, das zum α,β -ungesättigten Lacton **371** dehydratisiert wurde. Die Baeyer-Villiger-Reaktion lief hierbei mit

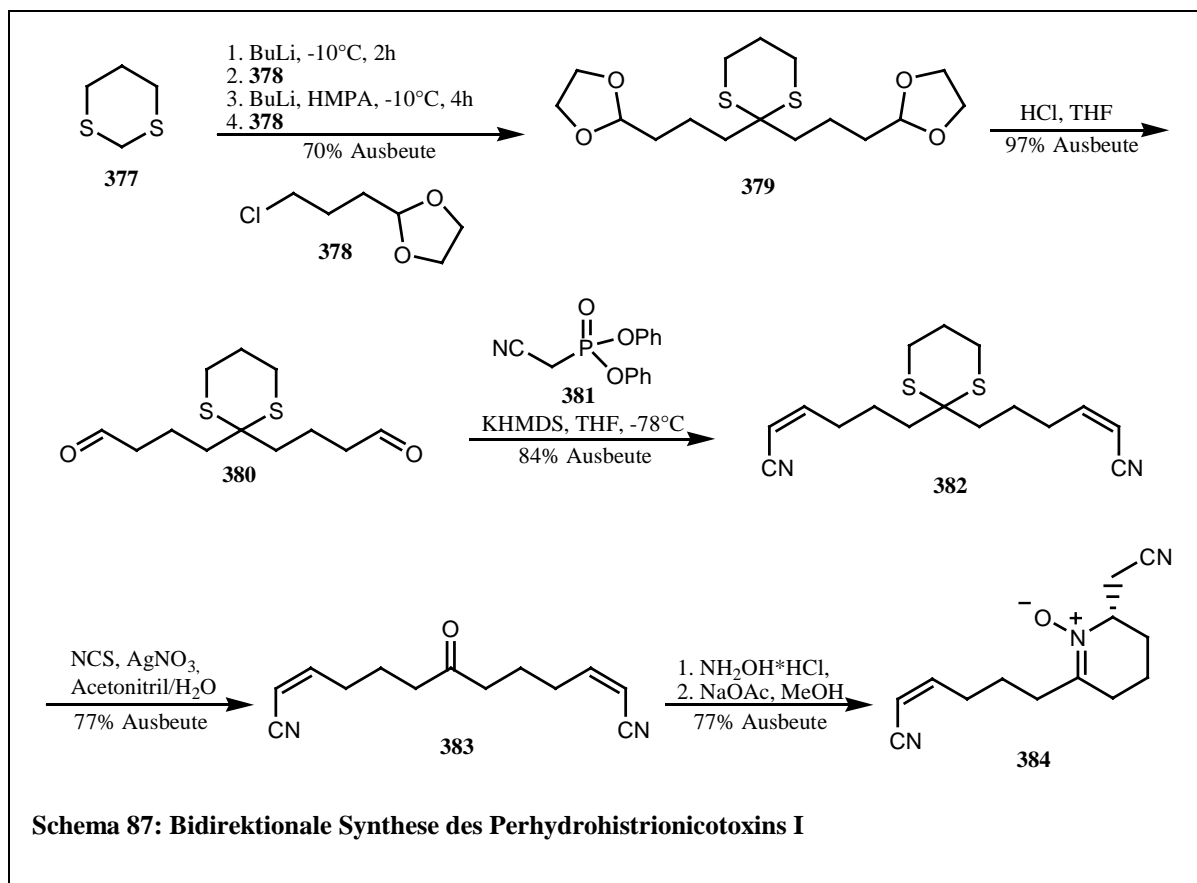
einer so hohen Regioselektivität ab, dass keinerlei Nebenprodukte zu erkennen waren. Nach Reduktion der Doppelbindung erhielten sie Lacton **372**. Für den zweiten Reaktionsweg sind die Einzelreaktionen vertauscht worden. Hydroxyketon **369** wurde hier zuerst zu dem ungesättigten Keton **373** dehydratisiert und anschließend zu Keton **374** reduziert. Nun folgte als abschließender Schritt die aus dem ersten Reaktionsweg schon bekannte *Baeyer-Villiger*-Reaktion, die zu Lacton **372** führte. Da beide Reaktionswege mit ähnlichen Ausbeuten zu dem gemeinsamen Zielmolekül **372** führten, gingen *Kim* et al. davon aus, dass für die Stereochemie der Reaktion Polaritätseffekte der Hydroxygruppe nur eine untergeordnete Rolle spielten und der bestimmende Faktor die Konformation des Übergangszustandes sein müsste (Schema 85).



Das über die *Baeyer-Villiger*-Reaktion gebildete Lacton **372** hydroxylierten sie am Brückenkopf-Kohlenstoff zu dem α -Hydroxylacton **375**. Dieses α -Hydroxylacton spalteten sie reaktiv zur Trihydroxy-Spiroverbindung **376**, die sie durch Periodat-Oxidation zum Intermediat **297** überführten, welches etwa durch den von *Ibuka*¹²⁴ publizierten Syntheseweg zum Perhydrohistrionicotoxin umgewandelt werden konnte (Schema 86, Schema 72).¹³¹

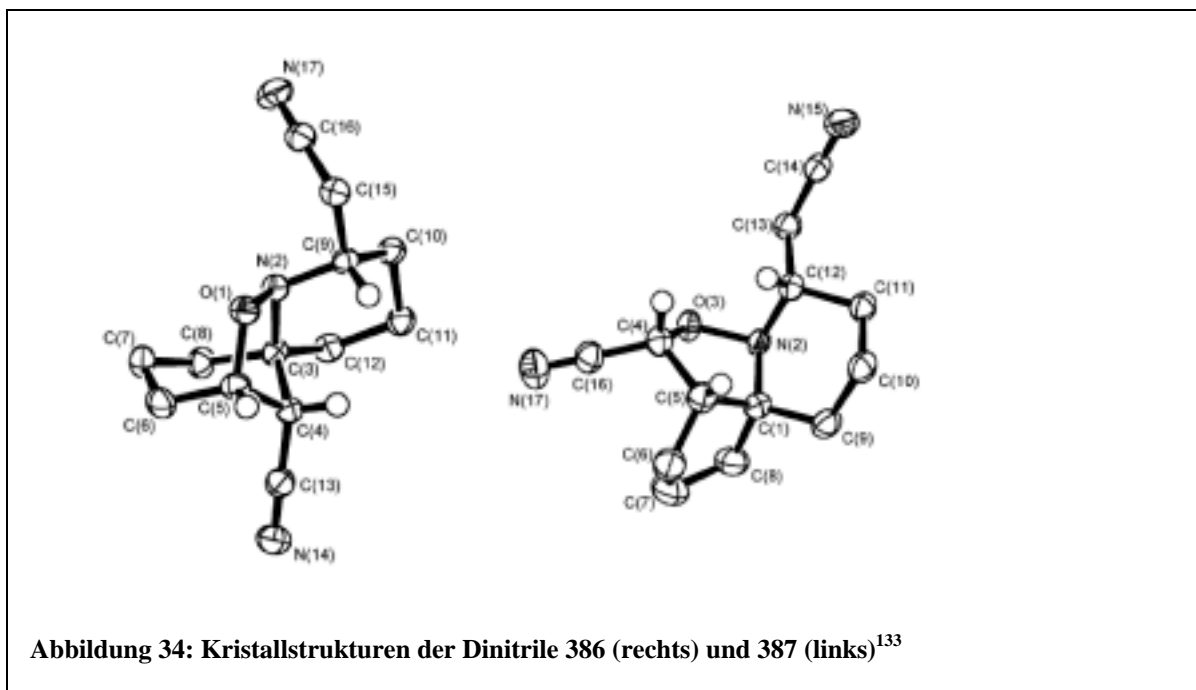
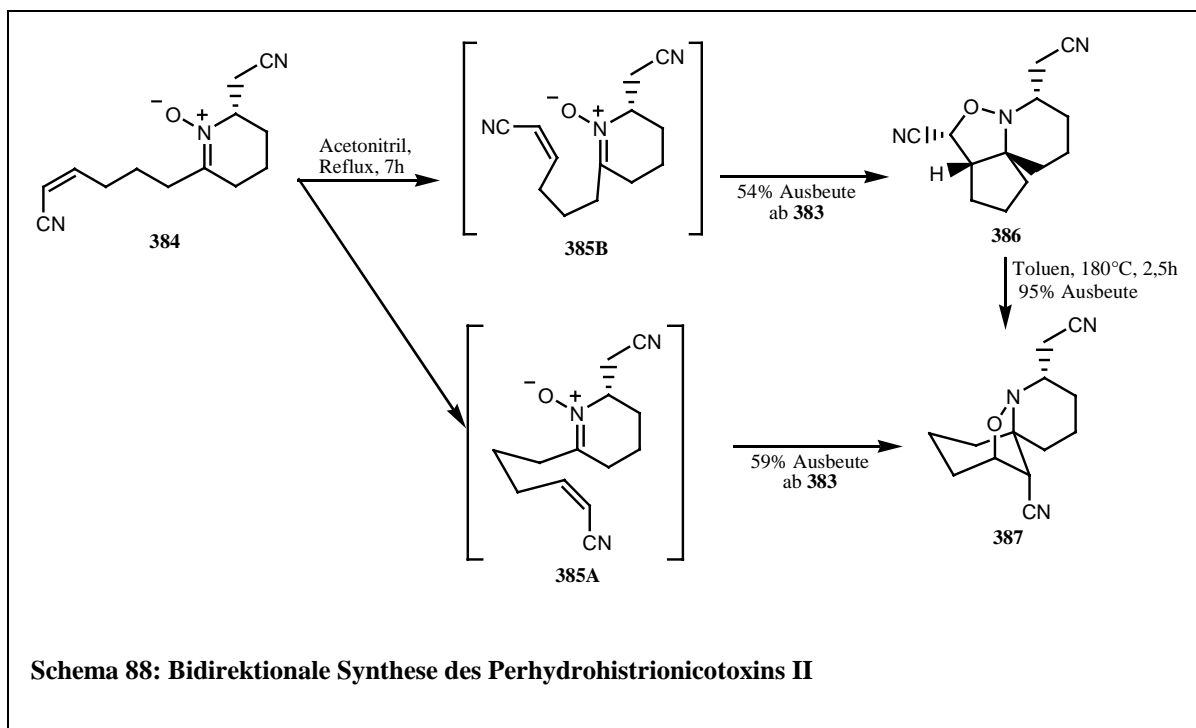


Stockman et al. stellten 2003 eine bidirektionale Synthese des Perhydrohistrionicotoxins vor. Dazu gingen sie von dem 1,3-Dithian **377** aus, das sie doppelt mit dem 1-(3-Chlorpropyl)-dioxolan (**378**) zu Produkt **379** alkylierten. Für die zweite Alkylierung mussten andere Bedingungen gewählt werden, da sich wahrscheinlich ein Chelatkomplex gebildet hatte, der die Reaktivität herabsetzt. Im nächsten Schritt hydrolysierten sie die Dioxolan-Gruppen und erhielten so den Dialdehyd **380**, den sie mit dem Nitrilphosphan **381** zum α,β -ungesättigten Dicyan **382** umsetzten. Das Dithian wandelten sie mit *N*-Chlorsuccinimid und Silbernitrat zum Keton um. Durch Rühren in Hydroxylaminhydrochlorid mit Natriumacetat erhielten sie aus dem gebildeten Oxim in einer intramolekularen *Michael*-Addition quantitativ das Nitron **384** (Schema 87).

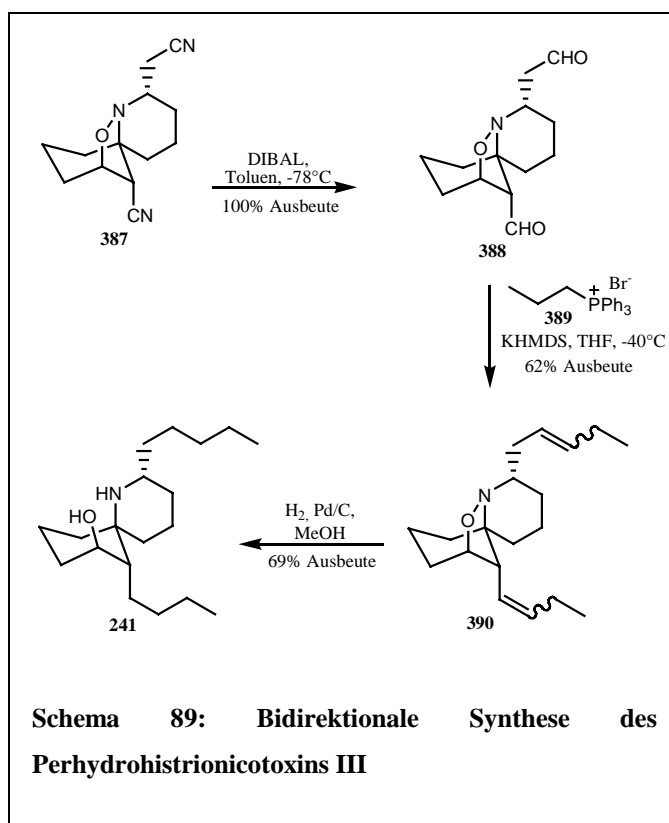


Das Nitron **384** setzten sie nun über zwei verschiedene Wege zum benötigten tricyclischen Dinitril **387** um. Durch Erhitzen des Nitrons **384** in Acetonitril wurde über den sterisch weniger gehinderten Übergangszustand **385B** das kinetisch favorisierte tricyclische Dinitril **386** gebildet, das in Toluol bei 180°C zu dem angestrebten, thermodynamisch stabileren Dinitril **387** umgewandelt wurde. Als alternativen Weg erhitzen sie das Nitron **384** direkt in Toluol und kamen so über den sesselartigen Übergangszustand **385A** direkt zum Dinitril **387**

(Schema 88). Die Strukturen der beiden Nitrile **386** und **387** wurden durch Röntgenkristallanalyse aufgeklärt (Abbildung 34).



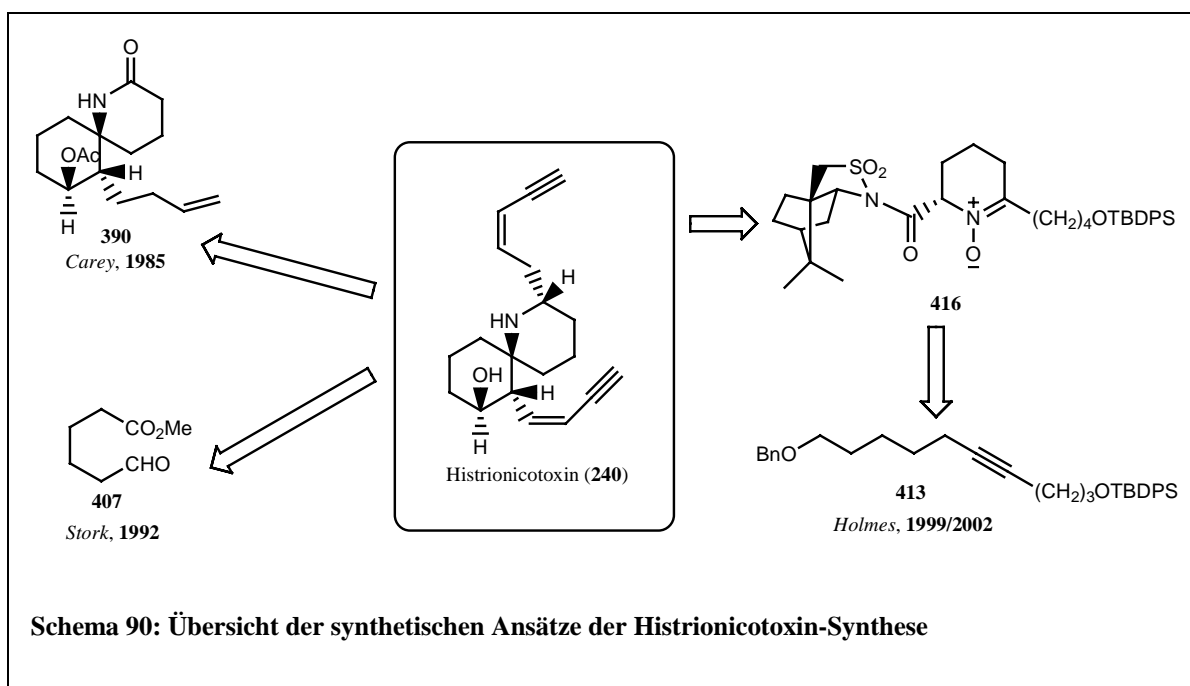
Auf dem weiteren Weg zum Perhydrohistrionicotoxin wurden die beiden Nitril-Gruppen von **387** durch Reduktion mit DIBAL und anschließender Hydrolyse zu den korrespondierenden Dialdehyd **388** umgewandelt. In einer Wittig-Reaktion mit dem aus Deprotonierung von Propyltriphenylphosphoniumbromid entstandenen Ylid erhielten sie eine Mischung der verschiedenen Alkenstereoisomere der Dialkene **389**. Nach Hydrogenierung der Alkene hatten sie das Zielmolekül Perhydrohistrionicotoxin (**241**) in einer Gesamtausbeute von 11,1% ausgehend vom Dithian **377** erhalten (Schema 89).¹³³



Parallel zu den Arbeiten an der Perhydro-Histrionicotoxin-Synthese durch *Stockmann* et al. führten auch *Holmes* et al. Untersuchungen zur HTX-Derivat-Synthese mit Additions- und intramolekularen Nitron-Cycloadditions-Mechanismen durch, die sie ebenfalls 2004 publizierten.¹³²

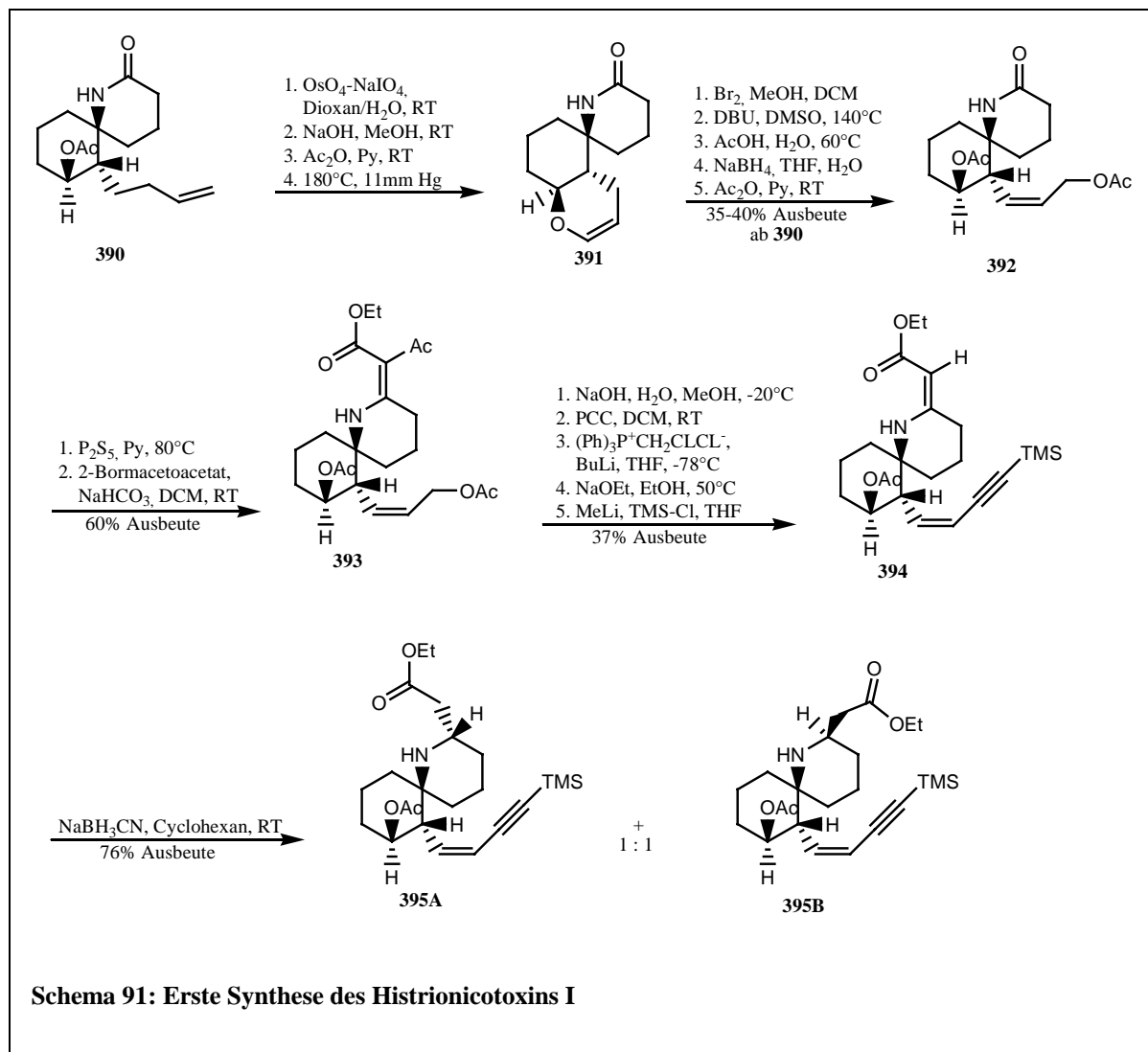
Chemische Synthese des Histrionicotoxins

Den ersten Ansatz zur Histrionicotoxin-Synthese machte 1985 *Carey*, der von dem vorhandenen Spirolactam-Grundgerüst **390** ausging und dieses mit den mehrfach ungesättigten Seitengruppen funktionalisierte.¹⁴³ *Stork* publizierte 1988 die erste Totalsynthese des HTX. Dabei ging er von dem Hexanoat **407** aus, das er erst zum bicyclischen Lacton und anschließend zur funktionalisierten Spiroverbindung des HTX cyclisierte.¹⁴⁴ *Holmes* entwickelte Ende der 1990er Jahre einen Syntheseansatz, der auf einer Hydroxylamin-Alkin-Cyclisierung mit nachfolgender [3+2]-Addition beruht.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷



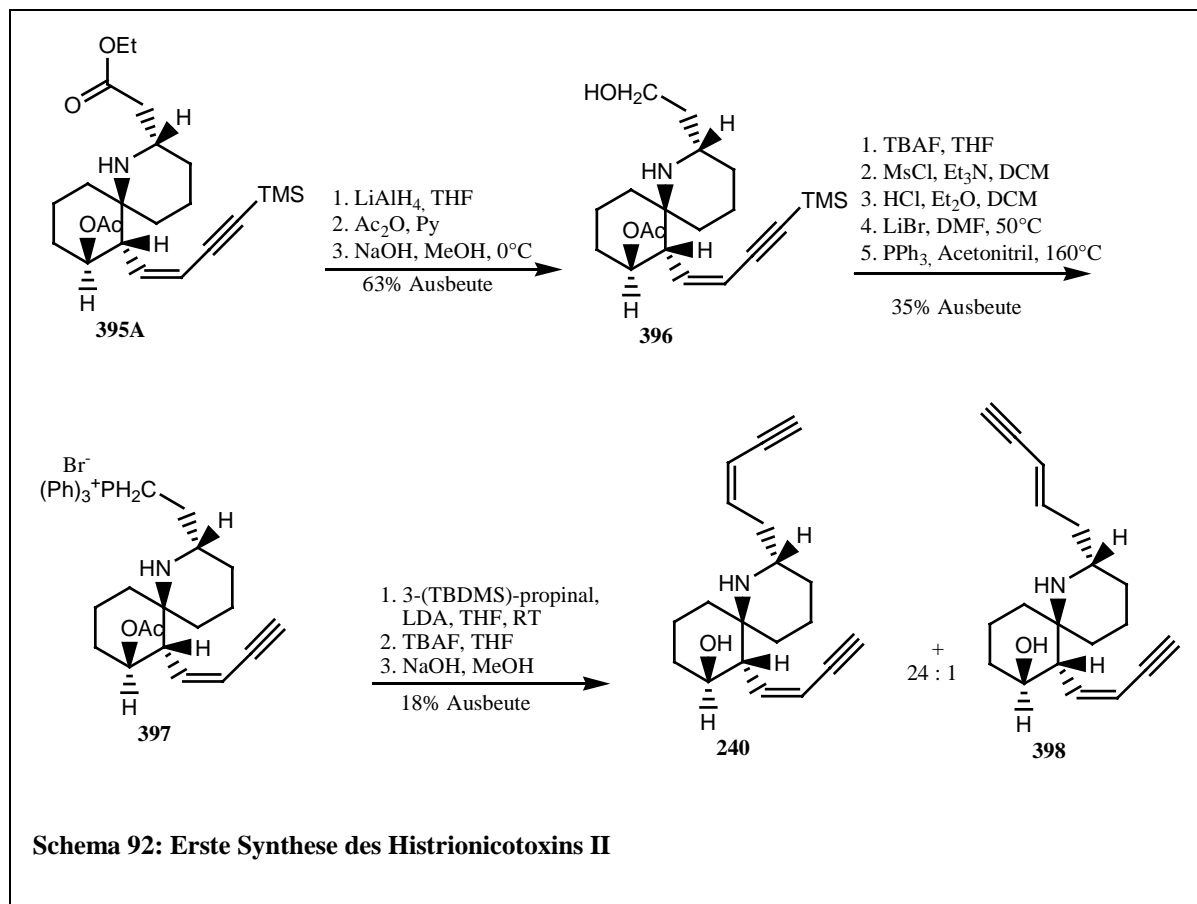
Die Synthese des Histrionicotoxins stellt aufgrund seiner *cis*-Enin-Seitenketten eine Herausforderung dar. *Carey* et al. publizierten 1985 ihre Ergebnisse der Forschungen an diesem natürlichen Pfeilgiftfrosch-Alkaloid. Dazu gingen sie von dem schon durch eine Synthese von *Kishi* et al.¹²¹ bekannten Spirolactam **390** aus, welches sie in einer vierstufigen Synthese zum Enolether **391** umsetzten. Den ungesättigten Enolether **391** bromierten sie und dehydrobrominierten im Anschluß zu einer Mischung ungesättigter Diacetale. Die Reduktion dieser Mischung mit nachfolgender Acetylierung ergab das Diacetat **392**. NMR-Messungen ergaben, dass das durch die Dehydrobromierung entstandene *cis*-Olefin auch noch im Diacetat vorhanden war. Über eine Thiolactamisierung des Diacetats **392** mit nachfolgender Kondensation mit 2-Bromacetoacetat erhielten sie das Urethan **393**. Um die Propen-Seitenkette in die benötigte Propenin-Funktion umzuwandeln, entfernten sie selektiv die primäre Acetatschutzgruppe und oxidierten zu einem ungesättigten Aldehyd. Eine *Wittig*-

Reaktion mit anschließendem TMS-Schutz des Alkinprotons führte zum *cis*-Enin **394**. Um die zweite Seitenkette einzuführen, reduzierten sie das Enin zu einem racemischen Gemisch von **395**. Aufgrund weiterer Reduktionsversuche wurde ermittelt, dass Verbindung **395A** die richtige Stereochemie zur Weiterverarbeitung zum Histrionicotoxin besaß (Schema 91).

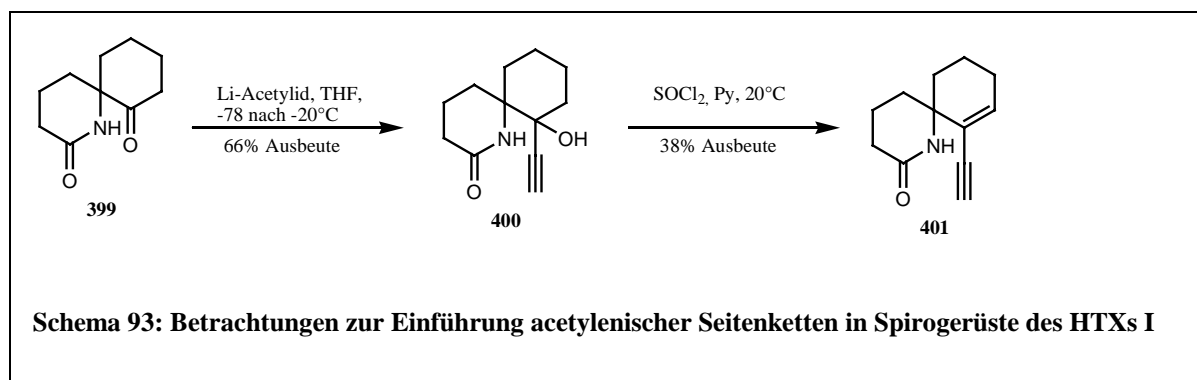


Den Aminoester **395A** reduzierten sie zum Dihydroxyamin und acetylierten die beiden Hydroxygruppen, um anschließend das Acetat am primären Alkohol wieder selektiv zu entfernen (**396**). Durch mehrfache Aufarbeitung konnten sie die Ausbeute dieses Syntheseschritts von 31% auf bis zu 78% steigern. Nach zwei Recyclingvorgängen lag die Ausbeute bei den angegebenen 63%. Die geschützte Butenin-Seitenkette der Verbindung **396** wurde desilyliert und der Alkohol mesyliert. Anschließend stellten sie das korrespondierende Hydrochlorid her, um eine ungewollte Cyclisierung zu diesem Zeitpunkt zu vermeiden. Durch Behandlung des gebildeten Hydrochlorids mit trockenem Lithiumbromid und Triphenylphosphin erhielten sie das Phosphoniumsalz **397**, das sie in einer *Wittig*-Reaktion

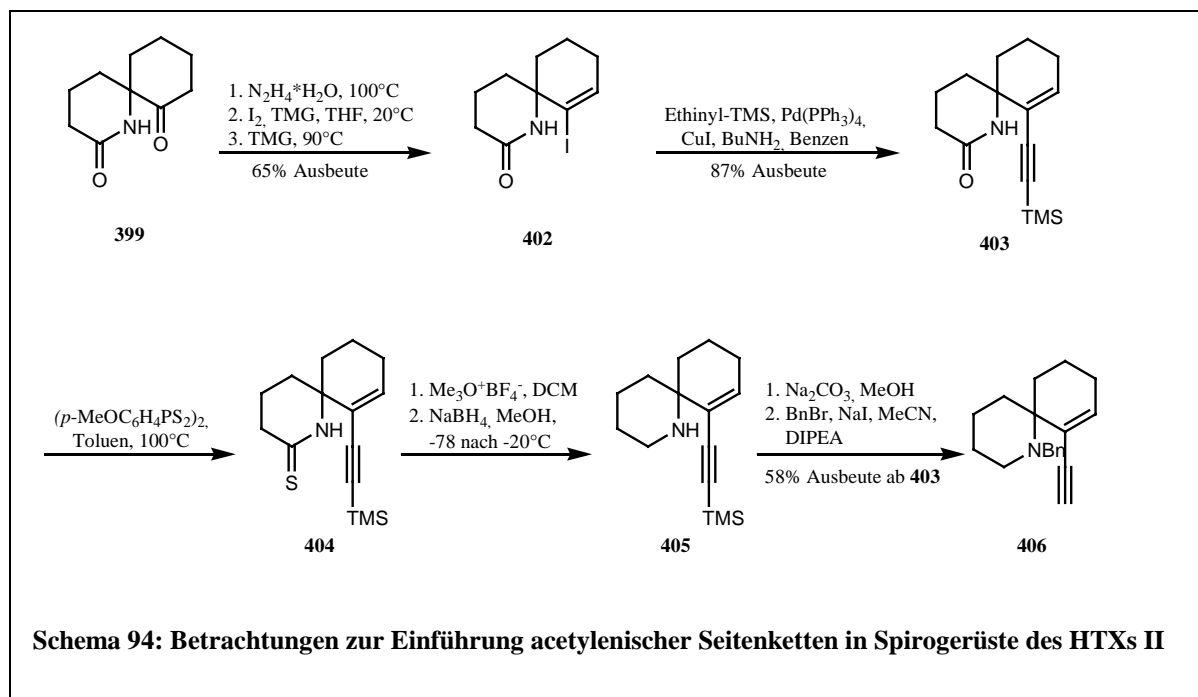
mit TMS-geschützten Propinal kondensierten. Nach finaler Entschützung des Propenins und der Hydroxygruppe gelangten sie als erste Arbeitsgruppe zu dem angestrebten Histrionicotoxin **240**, bei dem die beiden Doppelbindungen *cis*-Konformation besitzen, sowie dem korrespondierenden *trans*-Isomer **398** (Schema 92).¹⁴³



1988 stellten *Holmes* et al. in einem Artikel einen Synthesansatz für Histrionicotoxine mit ungesättigten Seitenketten vor. Dazu gingen sie von dem azospirocyclischen Ketolactam **399** aus und acetylenisierten an der Ketofunktion mit Lithiumacetylid zu dem Verbindungsgemisch **400**, das gegen ein großes Spektrum von Dehydratisierungsbedingungen resistent war. Mit Thionylchlorid dehydratisierten sie schließlich zu dem ungesättigten azaspirocyclischen Ethinlactam **401** (Schema 93).

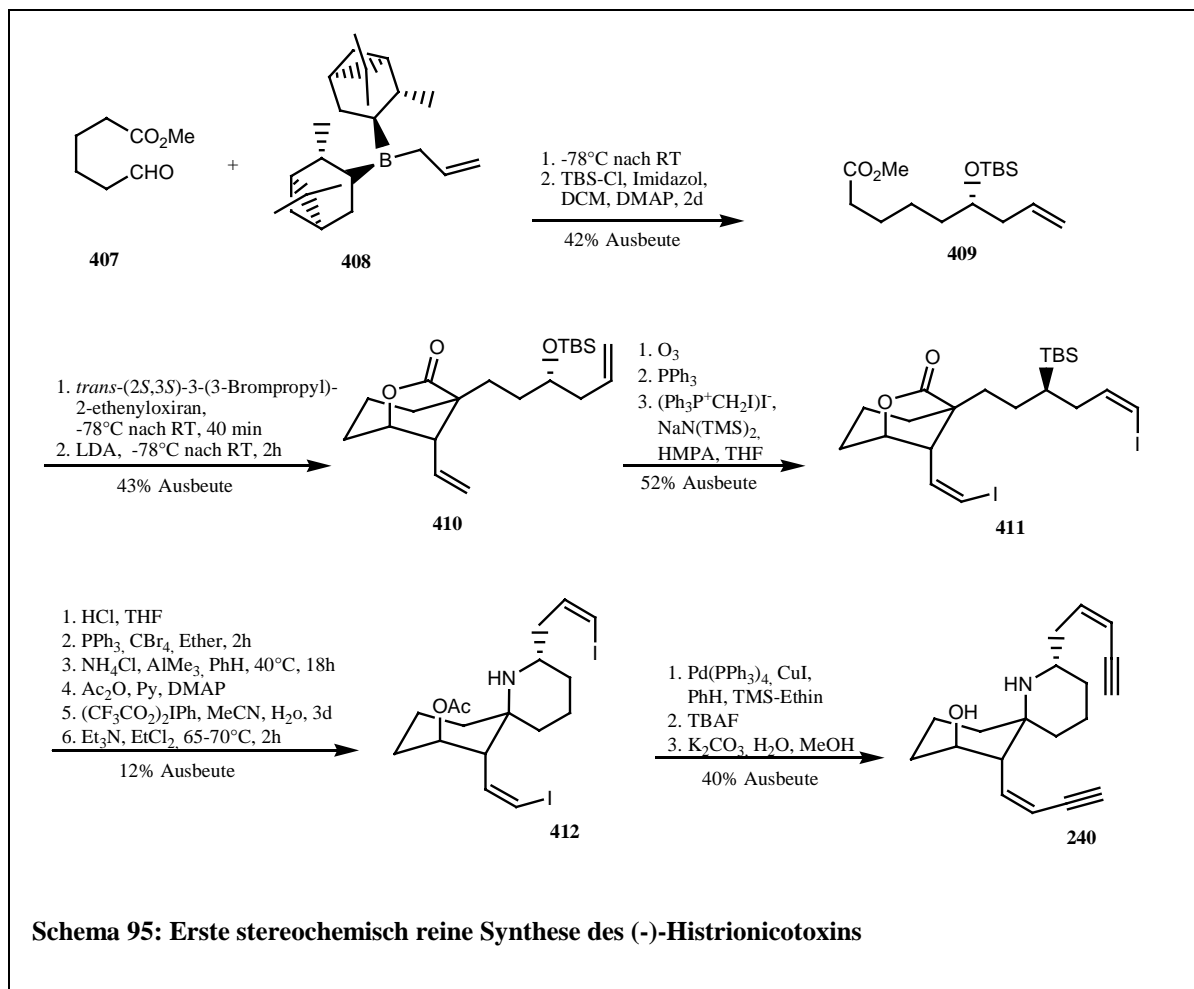


In einem weiteren Versuch behandelten sie das Ketolactam **399** mit Hydrazin zum korrespondierenden Hydrazon, das sie durch Oxidation mit Iod zum korrespondierenden Vinyljodid **402** umsetzten. Eine Palladium(0)-vermittelte Kupplungsreaktion mit Ethinyl-TMS ergab das Enin **403**, welches durch Desilylierung in Verbindung **401** umwandelbar wäre. Jedoch setzte sie das Enin **403** unter milden Bedingungen zum Thiolactam **404** um, das mit *Meerwein*-Reagenz erst zu einem Thioiminoether und dann durch Reduktion mit Natriumborhydrid weiter zu dem spirocyclischen Amin **405** reagierte. Durch Desilylierung der Ethin-Seitenkette und anschließende Bn-Schätzung desamins gelangten sie zu 7-Ethinyl-1-azaspirocyclo[5.5]undec-7-en **406** (Schema 94).¹⁴⁵



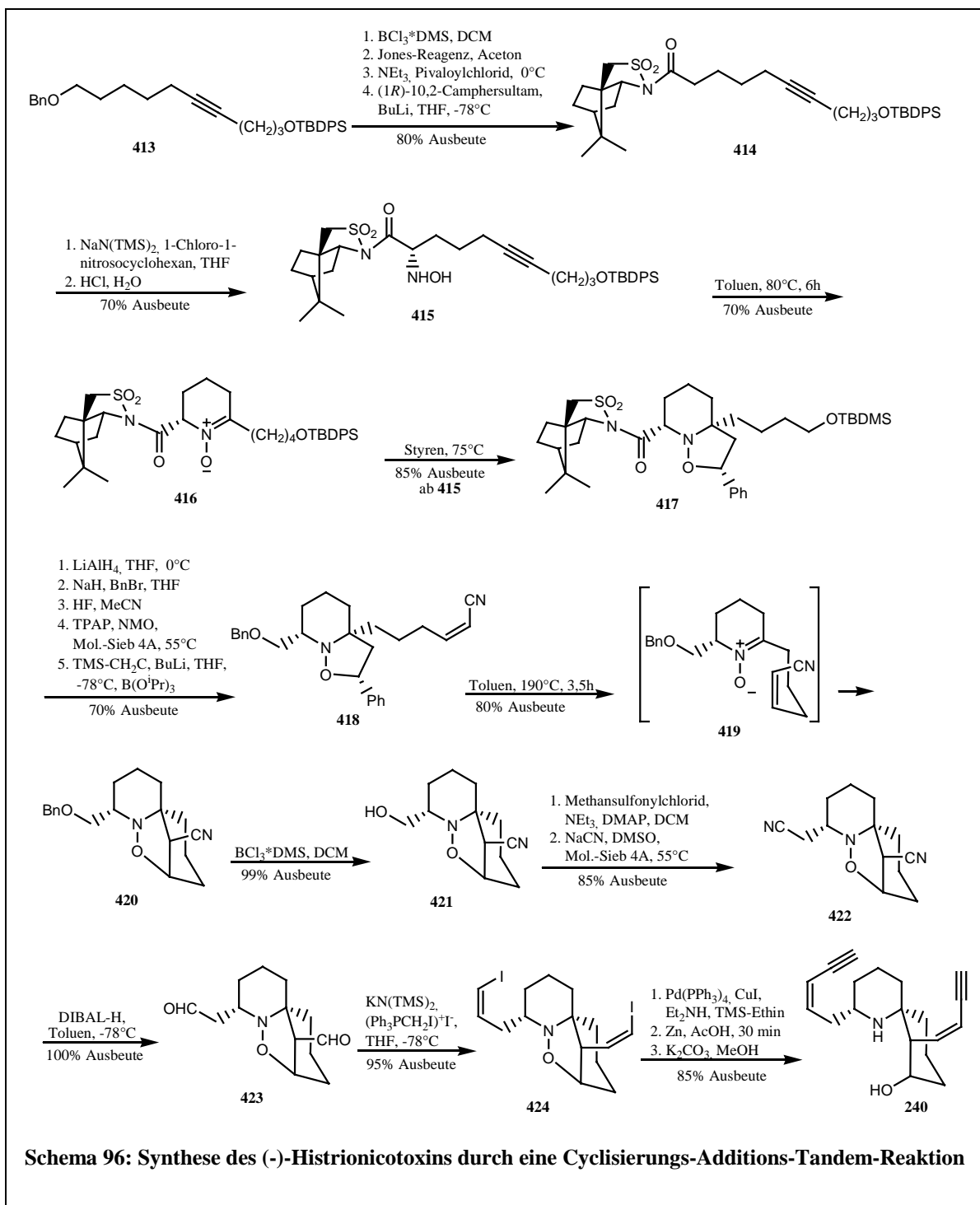
Erst 1990 gelang *Stork* und *Zhao* eine stereochemisch reine Synthese des natürlichen (-)-Histrionicotoxins (**240**). Dazu gingen sie von Hexanoat **407** aus, das sie mit *B*-allyldiisopinocamperylboran **408** reagieren ließen und anschließend die entstandene Hydroxy-Gruppe TBDMS-schützten und so zu dem Nonenoat **409** gelangten. Durch Reaktion mit *trans*-(2*S*,3*S*)-3-(3-Brompropyl)-2-ethenyloxiran und anschließender Cyclisierung erhielten sie Lacton **410**, das als Intermediat für verschiedenen Histrionicotoxin-Derivate dienen konnte. Durch Ozonolyse bildeten sie aus dem Dien **410** den korrespondierenden Dialdehyd, den sie zum Divinyljodid **411** reagieren ließen. Anschließend entfernten sie die Silylschutzgruppe und wandelten die freie Hydroxygruppe unter Inversion der Stereochemie in ein sekundäres Bromid um. Durch Trimethylaluminium und Ammoniumchlorid initiiert setzten sie das Lacton mit Acetanhydrid zum Acetoxyamid um. Der Schutz der Hydroxy-

Gruppe war notwendig, um eine Carbamat-Struktur bei der Umwandlung vom Amid zum Amin zu verhindern. Durch Triethylamin in 1,2-Dichlorethan cyclisiert das Amin zum Azaspirosystem **412**. Nachdem die Azaspiroverbindung **412** mit TMS-Ethin gekuppelt und final entschützt wurde, lag das angestrebte Histronicotoxin (**240**, Schema 95) vor.¹⁴⁴

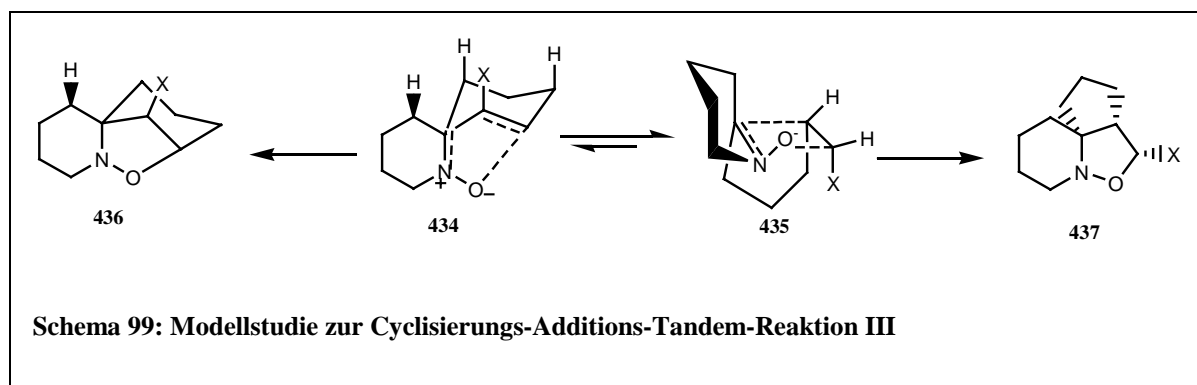
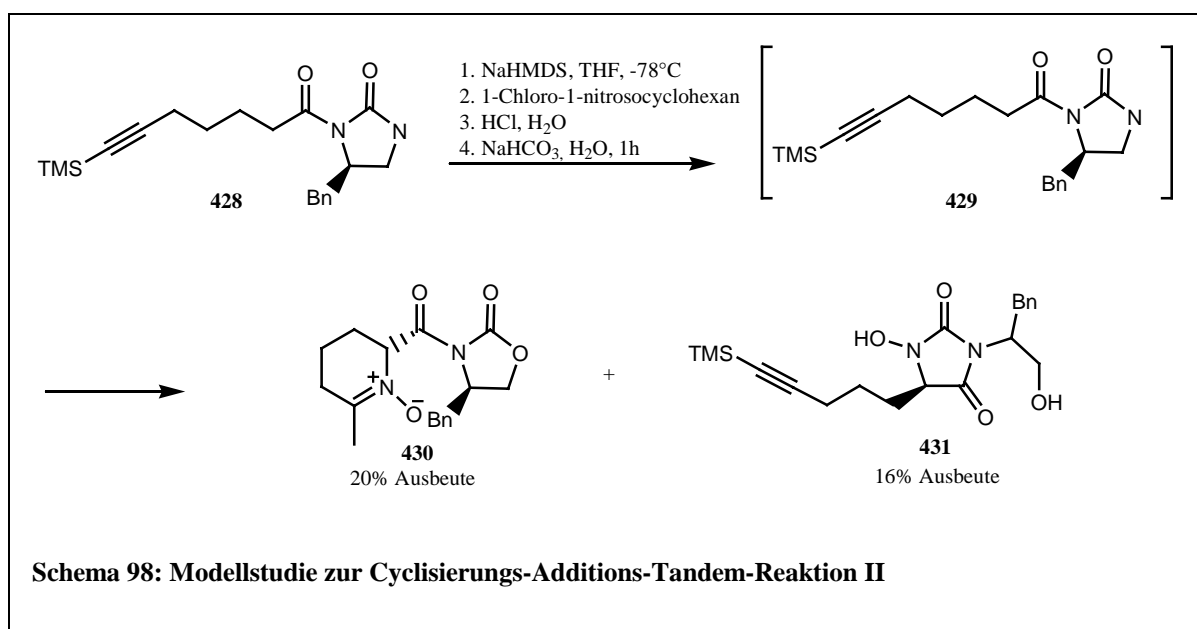
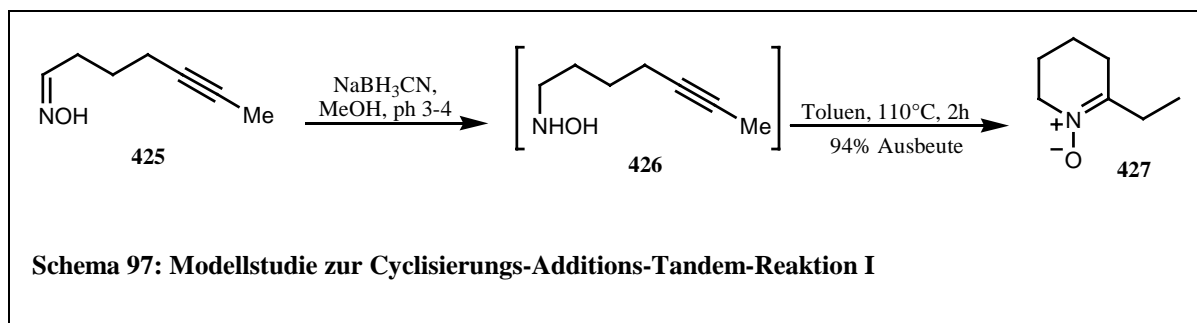


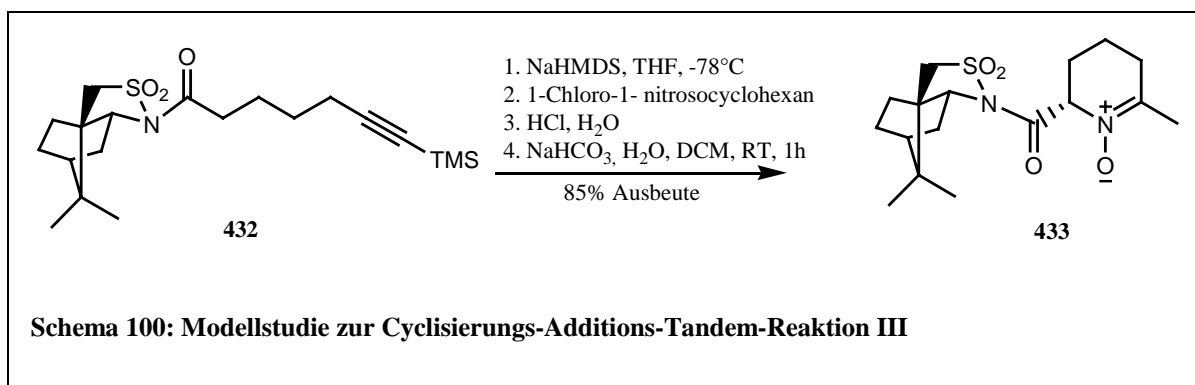
Nachdem *Holmes* et al. schon 1988 Studien zur Synthese von Histronicotoxinen mit acetylenischen Seitenketten durchgeführt hatten, publizierte seine Arbeitsgruppe 1999 eine Synthese des (-)-Histronicotoxins durch eine Hydroxylamin-Alkin-Cyclisierung mit nachfolgender [3+2]-Cycloaddition. Bisherige Versuche, über eine dipolare [3+2]-Cycloaddition zu dem natürlichen (-)-Histronicotoxin zu gelangen, schlugen fehl, da das falsche Stereoisomer erzeugt wurde. Dieses Problem lösten sie in der folgenden Syntheseroute. Dabei gingen sie von dem geschützten acetylenischen Diol **413** aus, das sie debenzylierten und den resultierenden Alkohol zur Carbonsäure oxidierten, in welche sie das (1*R*)-(+)-2,10-Camphersultam einbauten und das Acylsultam **414** erhielten. Anschließend führten sie diastereoselektiv eine Hydroxyamin-Gruppe ein (**415**). Mit einer intramolekularen Hydroxylamin-Alkin-Cyclisierung bildeten sie das Nitron, das sie sofort durch eine Styren-

Cyclisierung zum Isoxazolidin **417** weiterreagieren ließen. Anschließend entfernten sie die chirale Camphersultam-Gruppe und benzylierten den entstandenen Alkohol. Durch Desilylierung und folgende Oxidation erhielten sie einen Aldehyd, den sie in einer Variante der *Peterson*-Olefinierung zum (*Z*)- α,β -ungesättigten Nitril **418** umsetzten. Durch Erhitzen in Toluol spaltete sich Styren aus dem Nitril ab und es bildete sich über den Übergangszustand **419** das benötigte dipolare Cycloaddukt **420**. Mit dieser Reaktion wurden drei neue chirale Zentren hochstereoselektiv und effektiv aufgebaut, deren Regiochemie gegensätzlich war zu der, die mit ähnlichen Reaktionen zu erhalten war. Nach Debenzylierung (**421**) und Umsetzung des Alkohols über das Mesylat zum Nitril konnten beide Seitenketten des *Bis*nitril **422** parallel weiter aufgebaut werden. Hierzu nutzten sie die von *Stork* publizierten Ergebnisse seiner *Histrionicotoxinsynthese*. Die beiden Nitrile reduzierten sie zum Bisaldehyd **423** und setzten diese in einer *Wittig*-ähnlichen Reaktion zu den *cis*-Iodalkenen **424** und anschließend in einer Pd(0)/Cu(I)-vermittelten Kupplungsreaktion zum Bisenin um. Durch Zink in Essigsäure reduzierten sie die N-O-Bindung und erhielten nach Desilylierung das angestrebte (-)-*Histrionicotoxin* (**240**, Schema 96). Durch Röntgenstrukturanalyse bestätigten sie die Identität der hergestellten Verbindung mit dem natürlichen *Histrionicotoxin*. Aus dem *cis*-Iodalken **424** stellten sie durch einfache Reduktion auch noch das HTX **235A** dar.¹⁴⁸



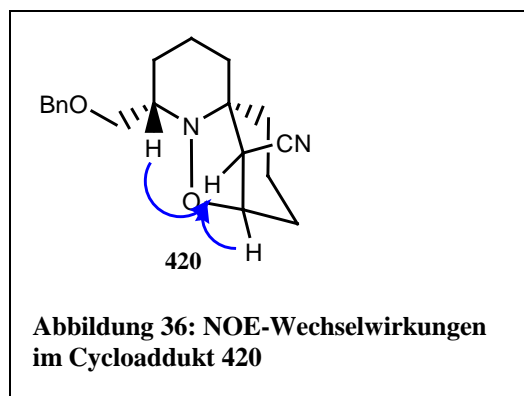
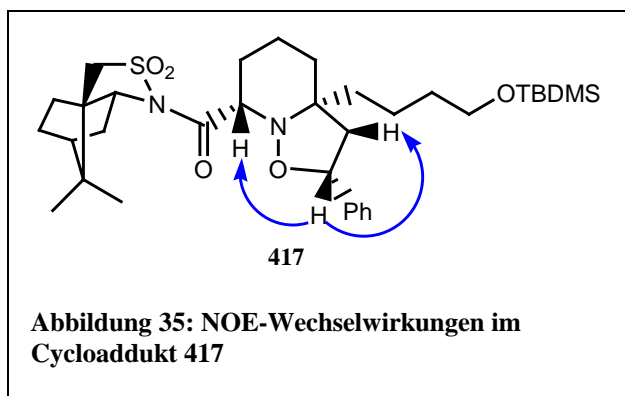
In den folgenden Jahren untersuchten *Holmes* et al. diese Hydroxylamin-Alkin-Cyclisierung näher und publizierten ihre Ergebnisse 2002. Sie führten Cyclisierungsstudien zu einfachen Ringsystemen (Schema 97) ebenso durch wie auch zu komplizierteren Strukturen mit chiralen Resten, die die Stereochemie beeinflussen (Schema 98). Ebenso führten sie weitere Versuche mit Camphersultam als chirale Hilfsgruppe während des Ringschlusses durch (Schema 100).





In Schema 98 ist erkennbar, dass die Cyclisierung nicht zwangsläufig stereoselektiv zu einem Produkt hin verlaufen muß. In welche Richtung die Cyclisierung abläuft, ist abhängig von den sterischen wie auch von den elektronischen Eigenschaften der eingesetzten Verbindungen. Entscheidenden Einfluß hierzu hat der terminale Olefinsubstituent, der für sterische Wechselwirkungen des Sessel-Übergangszustandes **434** sorgt. Stabilisieren diese Wechselwirkungen den Übergangszustand, gelangt man aus diesem zu dem für die Histrionicotoxinsynthese benötigten 6,6,5-Addukt **436**. Im Übergangszustand **435** liegen diese stabilisierenden Wechselwirkungen nicht vor und er führt zum 6,5,5-Addukt **437**. Ein kleiner, elektronenziehender terminaler Alken-Substituent X sollte nun den Übergangszustand **434** begünstigen. *Holmes* et al. wählten wegen der Möglichkeiten für nachfolgende Syntheseschritte zum Histrionicotoxin ein Trimethylsilylenin (Schema 96).

Die Strukturen des Cycloadduktes **417** und **420** ihrer 1999 publizierten Synthese untersuchten sie mit NMR-Messungen (Abbildung 35, Abbildung 36) auf NOE-Wechselwirkungen.



Des Weiteren fertigten sie Röntgenstrukturaufnahmen künstlichen (-)-Histrionicotoxins und konnten somit das auch im Vergleich mit natürlichem Histrionicotoxin (Abbildung 37, Abbildung 38). Sie bestätigten damit die Vermutungen und Erklärungsversuche zu ihrer Synthese. Hydroxylamin-Alkin-Cycloaddition zur Herstellung von Histrionicotoxin-Derivaten.^{146,148}

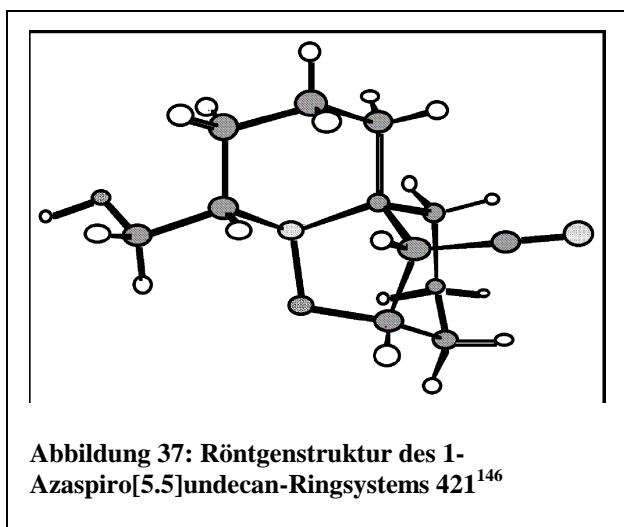
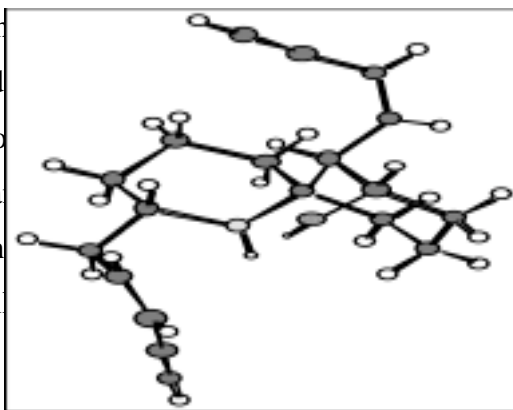


Abbildung 38: Röntgenstruktur des synthetischen (-)-Histrionicotoxins¹⁴⁶

2002 stellten *Holmes* et al. auch noch die erste Totalsynthese eines Histrionicotoxins mit unsymmetrischen Seitenketten vor. Dazu führten sie schrittweise die verschiedenen Seitenkettenfunktionen in einen der Verbindung **417** verwandten Tricyclus ein.¹⁴⁷

Mit der Entwicklung der Tandem-Hydroxylamin-Alkin-Cycloaddition und ihrer genaueren Untersuchung legten *Holmes* et al. eine gute Basis zur stereokontrollierten Synthese von Histrionicotoxin-Gerüstsystemen. Diese Synthesevariante besaß dabei den Vorteil, dass die funktionalisierten Seitenketten erst nach der Gerüstsynthese eingeführt wurden und somit die Herstellung vieler Histrionicotoxin-Derivate mit definierter Stereochemie relativ unproblematisch möglich war.

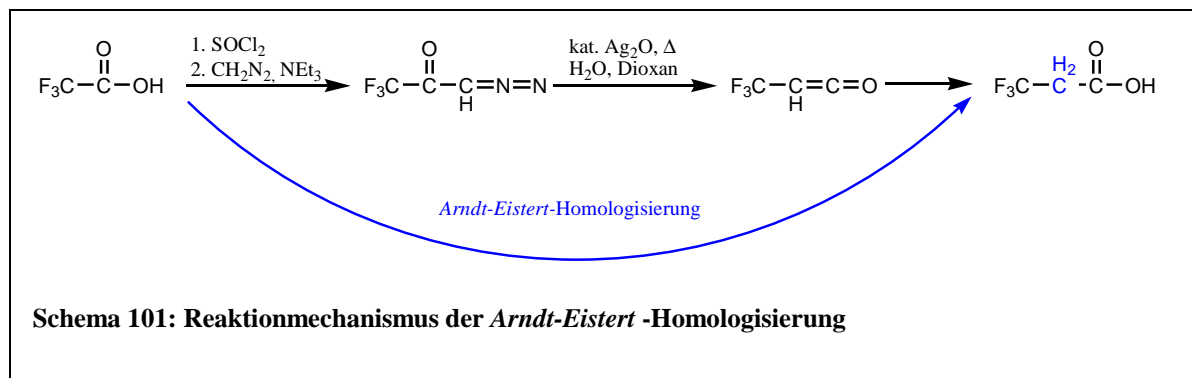
Schlußbetrachtung

Pfeilgiftfroschhautextrakte stellen ebenso wie andere Naturstoffe aus marinen oder Landhabitaten eine reichhaltige Quelle für medizinisch wirksame oder allgemein nutzbare Verbindungen dar. Die Strukturaufklärung vieler Hautextrakte steht noch immer aus und sogar die Zuordnung zu den verschiedenen Verbindungsklassen ist noch nicht abschließend erfolgt. Bei vielen Verbindungen sind toxikologische Eigenschaften ebenso wenig bekannt wie ihre Wirkmechanismen. Aufgrund der Arten- und Naturschutzbestimmungen ist es notwendig, bei den Strukturaufklärungen mit möglichst wenig Ausgangsmaterial auszukommen und, wenn die Strukturaufklärung erfolgreich gewesen ist, die Verbindungen auch unabhängig von den natürlichen Quellen synthetisieren zu können.

Verzeichnis verschiedener Schlüsselreaktionen

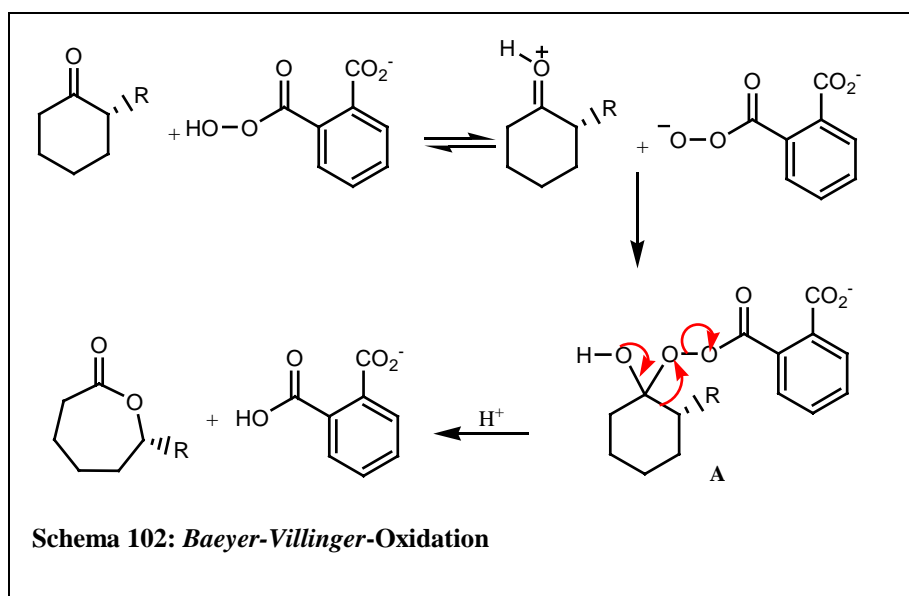
Arndt-Eistert-Reaktion

Die *Arndt-Eistert*-Reaktion dient zur Kettenverlängerung von Carbonsäuren. Dazu wird eine Carbonsäure zuerst in das korrespondierende Carbonsäurechlorid überführt und dieses anschließend mit Diazomethan reagieren lassen. Es bildet sich dabei durch eine Acylierung ein α -Diazoketon, das in einer *Wolf*-Umlagerung zum Keten übergeht. An dieses Keten addiert sich sofort das anwesende Nucleophil. Ist H_2O dieses Nucleophil erhält man eine im Vergleich zum Edukt um eine Methylengruppe verlängerte Carbonsäure (Schema 101).



Baeyer-Villiger-Oxidation

Bei der *Baeyer-Villiger*-Oxidation werden Carbonylverbindungen, meistens werden Ketone eingesetzt, mit aromatischen Persäuren durch Einschlebung eines Sauerstoffs neben der $\text{C}=\text{O}$ -

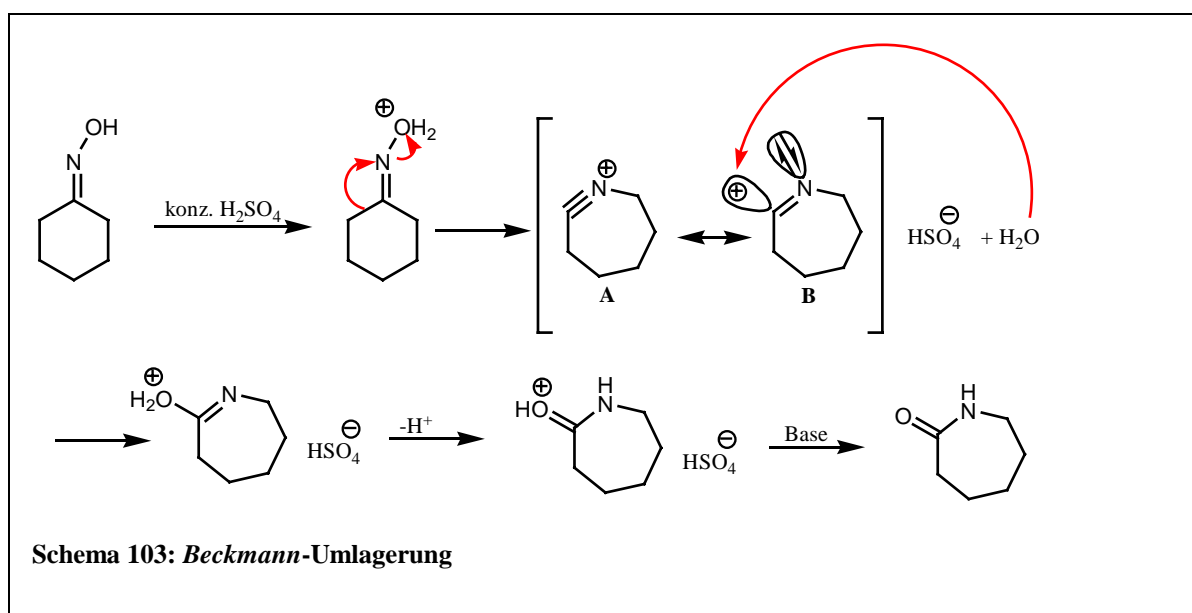


Gruppe zu Estern umgesetzt. Beim Einsatz cyclischer Ketone erhält man als Produkt Lactone. Der erste Schritt der *Baeyer-Villiger*-Oxidation ist die protonenkatalysierte Addition der Persäure an die

C=O-Doppelbindung des Ketons. Im Gleichgewicht wird dabei der korrespondierende α -Hydroxyperoxoester gebildet (**A**). Dessen labile O-O-Bindung bricht anders als bei Peroxiden schon ohne vorherige Protonierung der Abgangsgruppe. Das bei diesem Bindungsbruch freigesetzte Magnesiumphthalat ist, im Gegensatz zu der aus einem nicht protonierten Hydroperoxid freigesetzten Hydroxy-Gruppe, keine hochenergetische Verbindung (Schema 102).¹⁴⁹

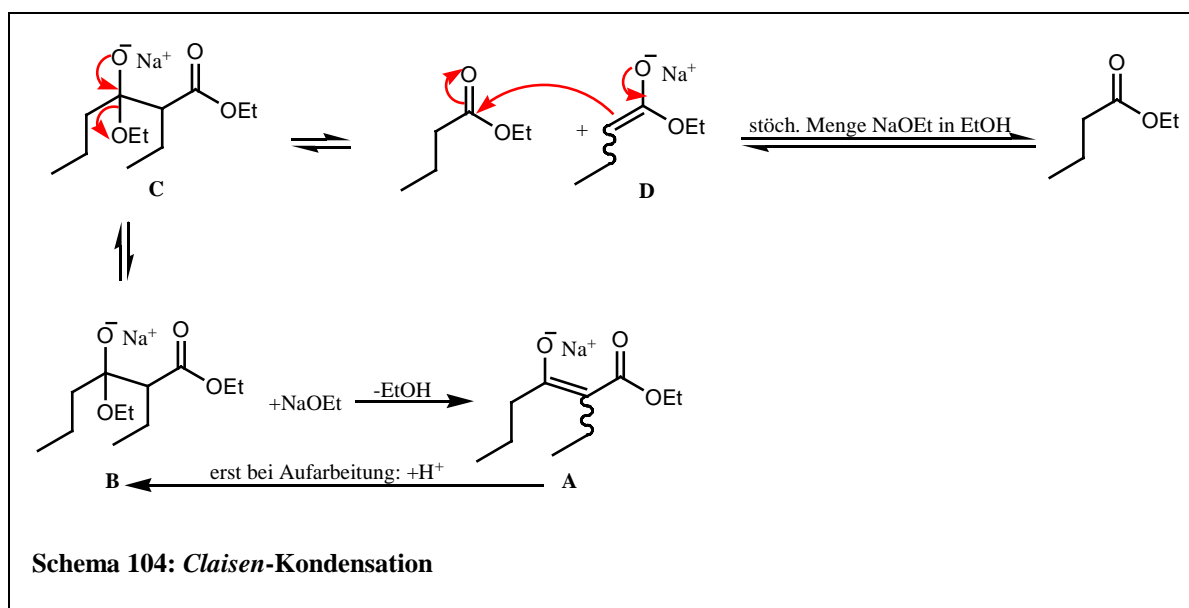
Beckmann-Umlagerung

In Ketoximen kann die OH-Gruppe zu einer Abgangsgruppe werden, wenn sie etwa tosyliert, protoniert oder an eine *Lewis*-Säure koordiniert wird. Die N-O-Bindung so aktivierter Oxime kann heterolysieren. Da jedoch kein Nitrenium-Ion entstehen darf, ist diese Heterolyse von einer gleichzeitigen [1.2]-Verschiebung begleitet. Dabei wandert der, bezogen auf die C=N-Doppelbindung des aktivierten Oxims, *trans*-ständige Rest. Das zuerst entstehende Nitrilium-Ion reagiert unter Addition von Wasser zu einer Amidocarbonsäure, die sofort zu einem Amid tautomerisiert. Cyclische Oxime ergeben durch diese *Beckmann*-Umlagerung Lactame. Da in cyclischen Systemen das Nitrilium-Ion-Intermediat nicht die bevorzugte lineare Form annehmen kann, liegen die beiden Resonanzhybride **A** und **B** vor (Schema 103).^{149,150}



Claisen-Kondensation

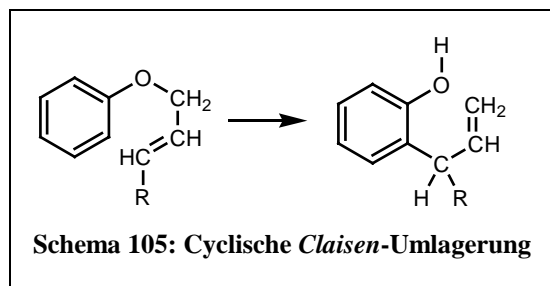
Als *Claisen-Kondensation* bezeichnet man die Acylierung eines Esterenolates durch einen Ester, aus dem das Enolat durch Deprotonierung in einem kleinen Gleichgewichtsanteil entstanden ist. Dabei verlaufen sowohl die Deprotonierung zum Enolat **D** wie auch die über eine Tetraeder-Zwischenstufe erfolgende Acylierung (**C**) reversibel. Das Gleichgewicht einer *Claisen-Kondensation* liegt nur ganz auf der Produktseite, wenn eine stöchiometrische Menge Alkoholat anwesend ist oder aus dem gebildeten Alkohol mit einer starken Base eine stöchiometrische Menge Alkoholat gebildet wird. Der bei der Reaktion entstehende β -Ketoester (**B**) ist eine methylenaktive Verbindung und deshalb eine recht starke C,H-Säure. Die Reaktion des β -Ketoesters (**B**) mit dem Enolat zum estersubstituierten Enolat (**A**) erfolgt mit einer so großen Triebkraft, dass der reversible Deprotonierungsschritt zurück zum β -Ketoester (**B**) praktisch irreversibel wird. Erst bei der sauren wässrigen Aufarbeitung erhält man wieder den freien β -Ketoester (**B**, Schema 104).¹⁴⁹



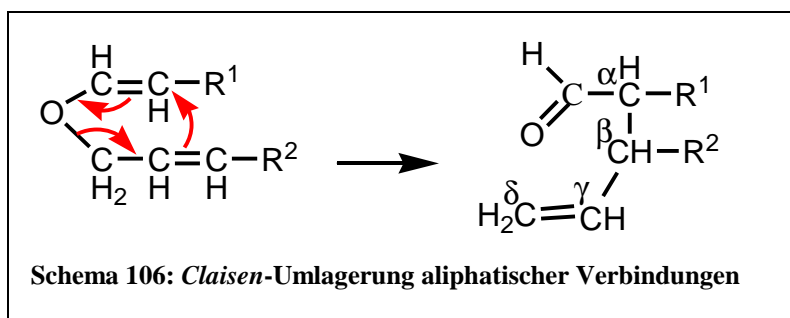
Claisen-Umlagerung

Diese Umlagerung von Allylethern der Phenole oder Enole zu C-Allylhydroxy-Derivaten durch Erwärmen wurde 1923 von *Claisen* erstmals beobachtet.

Sind bei dem Edukt beide *ortho*-Positionen substituiert, so erfolgt die *Claisen*-Umlagerung in die *para*-Stellung. Die Umlagerung erfolgt dabei unter Inversion der Allyl-Kette und ist im mechanistischen Sinne als pericyclische [3.3]-sigmatrope Reaktion aufzufassen (Schema 105).



Die aliphatische Variante der *Claisen*-Umlagerung von Allylvinylethern ist ebenfalls bekannt.

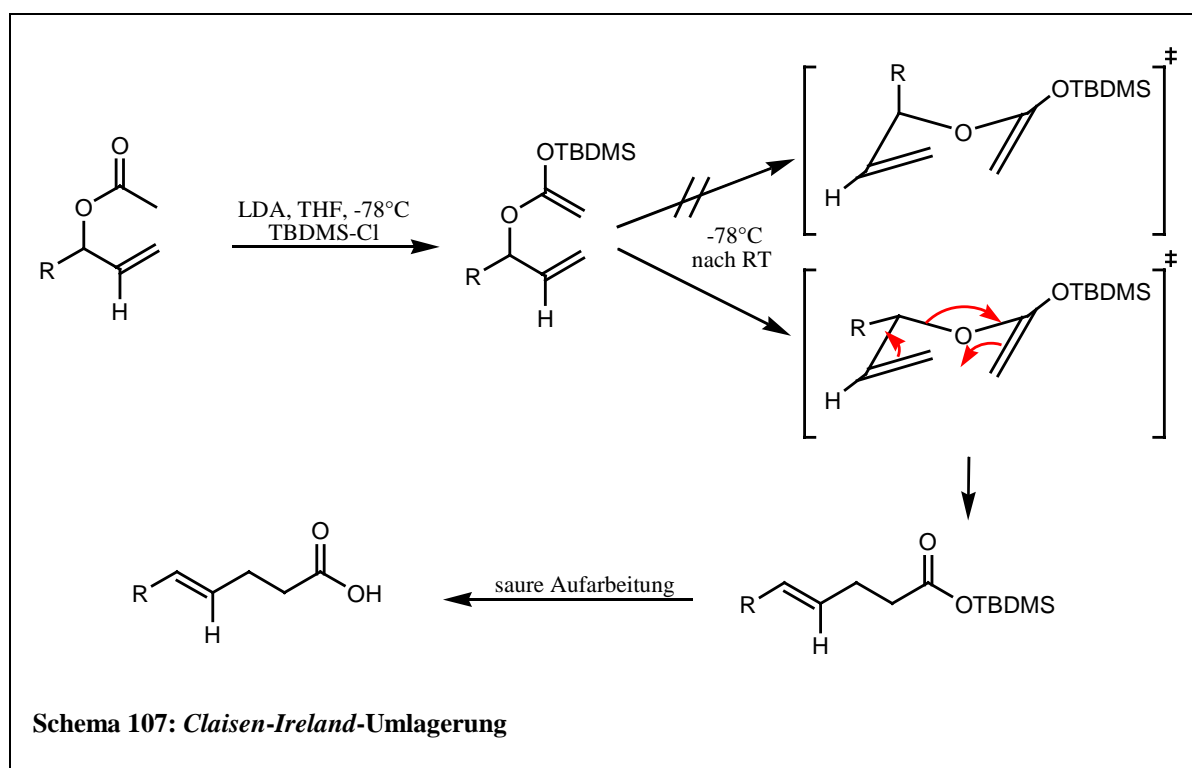


Diese führt zu γ,δ -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen und kann diastereoselektiv durchgeführt werden (Schema 106).

Auch heteroanaloge Varianten der *Claisen*-Umlagerung sind bekannt, bei denen anstelle des Sauerstoff-Atoms, Schwefel- oder Stickstoff-Reste an der Umlagerung beteiligt sind (Thio- bzw. Aza-*Claisen*-Umlagerung).^{7,149}

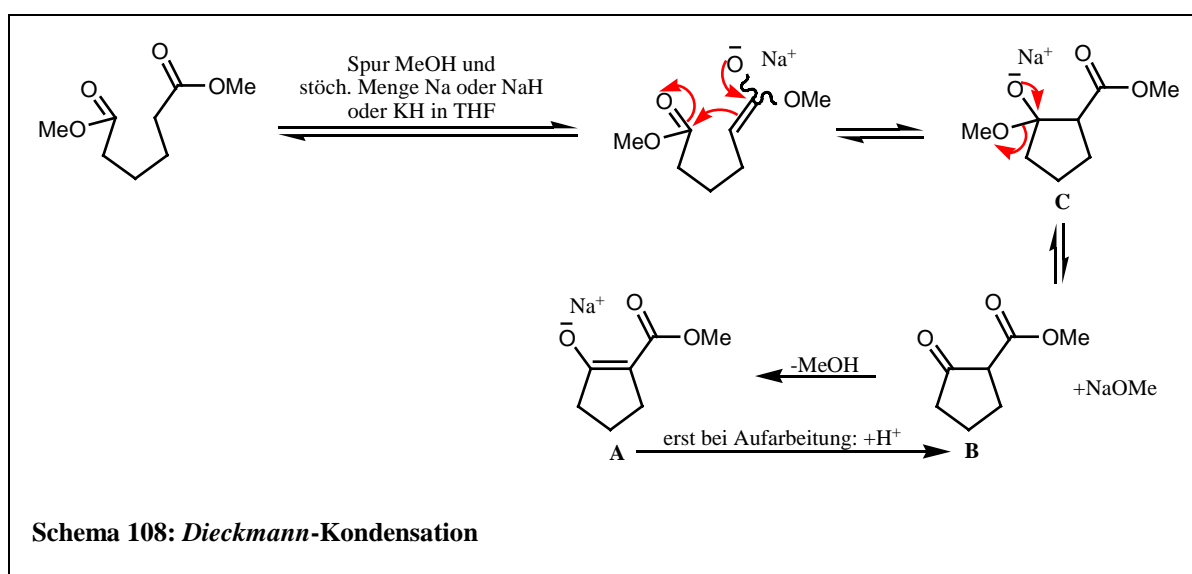
Claisen-Ireland-Umlagerung

Die *Claisen-Ireland-Umlagerung* ist eine Variante der *Claisen-Umlagerung*, bei der Allylester zu Silylketenayetalen umgesetzt werden, die schon bei Temperaturerhöhung auf Raumtemperatur eine [3.3]-Umlagerung eingehen. Die Stereochemie wird dabei durch den sesselartigen Übergangszustand des α -allylierten Silylesters bestimmt, bei dem der stereochemisch anspruchsvolle Rest **R** die energetisch günstigere, äquatoriale Position einnimmt und der durch die Estermesomerie stabilisiert wird. Als Produkt wird nach Aufarbeitung des hydrolyseempfindlichen Silylesters eine *trans*- γ,δ -ungesättigte Carbonsäure erhalten (Schema 107).¹⁴⁹



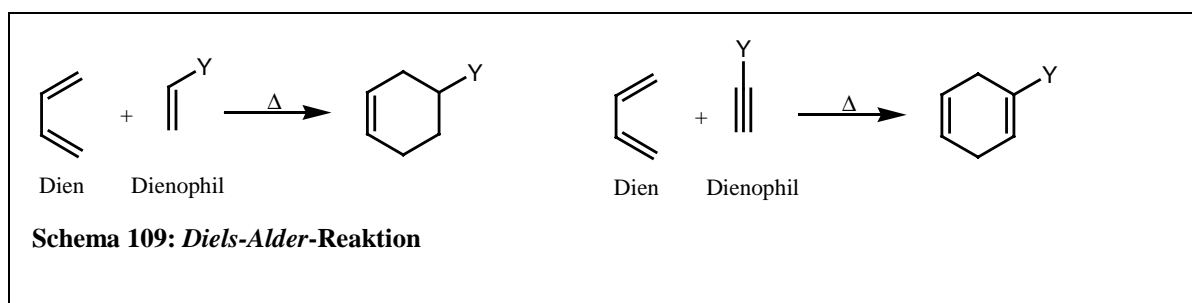
Dieckmann-Kondensation

Dieckmann-Kondensationen sind intramolekular ablaufende *Claisen*-Kondensationen. Sie stellen eine Ringschlußreaktion mit 2-Cyclopentanoncarbonsäureestern oder 2-Cyclohexanoncarbonsäureestern als Produkte dar. Ein vollständiger Ablauf der *Dieckmann*-Kondensation ist nur bei Anwesenheit von stöchiometrischer Menge Base möglich, da der neutrale β -Ketoester (**B**) in einer reversiblen Reaktion entsteht. Durch die Deprotonierung wird der β -Ketoester in das korrespondierende Enolat (**A**) umgewandelt und so der Rückreaktion zum Diester (**C**) entzogen. Erst durch die wässrige saure Aufarbeitung wird der β -Ketoester (**B**) wieder in nicht deprotonierter Form erhalten (Schema 108).¹⁴⁹

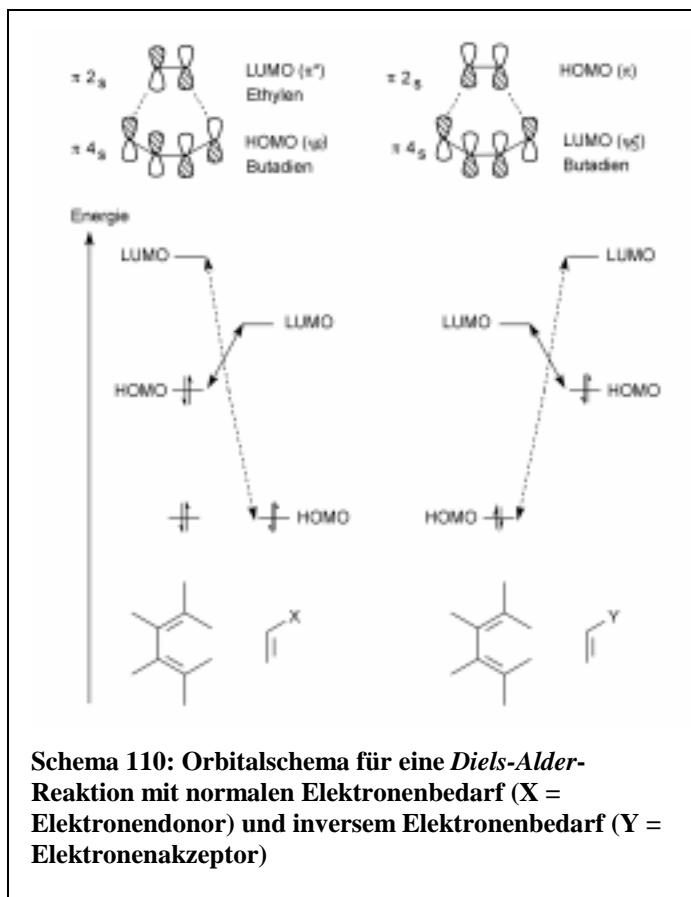


Diels-Alder-Reaktion

Diels-Alder-Reaktionen sind [4+2]-Cycloadditionen zwischen einem Dien und einem Dienophil, bei denen durch gleichzeitige Verschiebung von 6 Elektronen ein Sechsring ausgebildet wird.



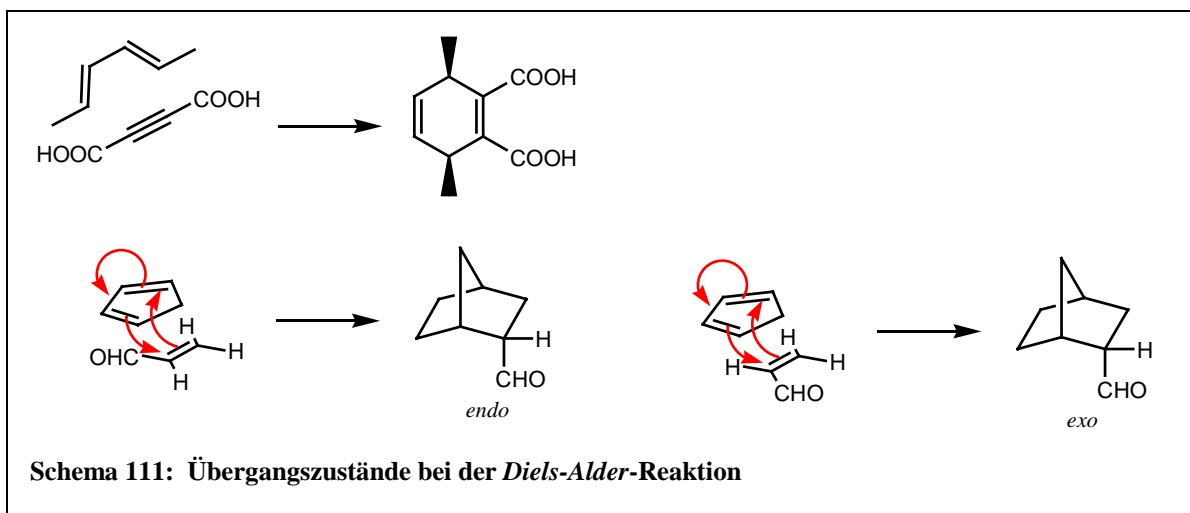
Im Übergangszustand werden konzertiert zwei σ - und eine π -Bindung neu geknüpft.



Vorraussetzung hierfür ist die Überlappung der Molekülorbitale. Dabei kann man zwei verschiedene Möglichkeiten unterscheiden. Überlappt das HOMO des Dienophils mit dem LUMO des Diens spricht man von einer *Diels-Alder*-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf. Hilfreich für die Reaktion sind elektronenziehende Substituenten am Dienophil sowie ein elektronenreiches Dien, da sich dadurch die Energieniveaus der beteiligten Orbitale annähern und die Energiedifferenz geringer wird. Eine weitere Möglichkeit der Reaktion ergibt sich bei einer

Überlappung des LUMO des Dienophils mit dem HOMO des Diens. Bei dieser Reaktion sollte das Dienophil möglichst elektronenreich sein und das Dien elektronenziehende Gruppen besitzen. Dadurch kommt es wieder zu einer Annäherung der Energieniveaus der beteiligten Orbitale. Hier spricht man von einer *Diels-Alder*-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (Schema 110).

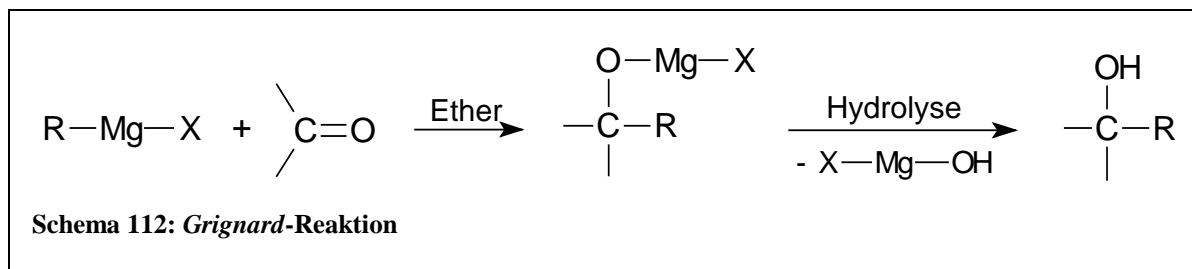
Aufgrund dieser festgelegten Übergangszustände ist die Struktur des Produkts voraussagbar.



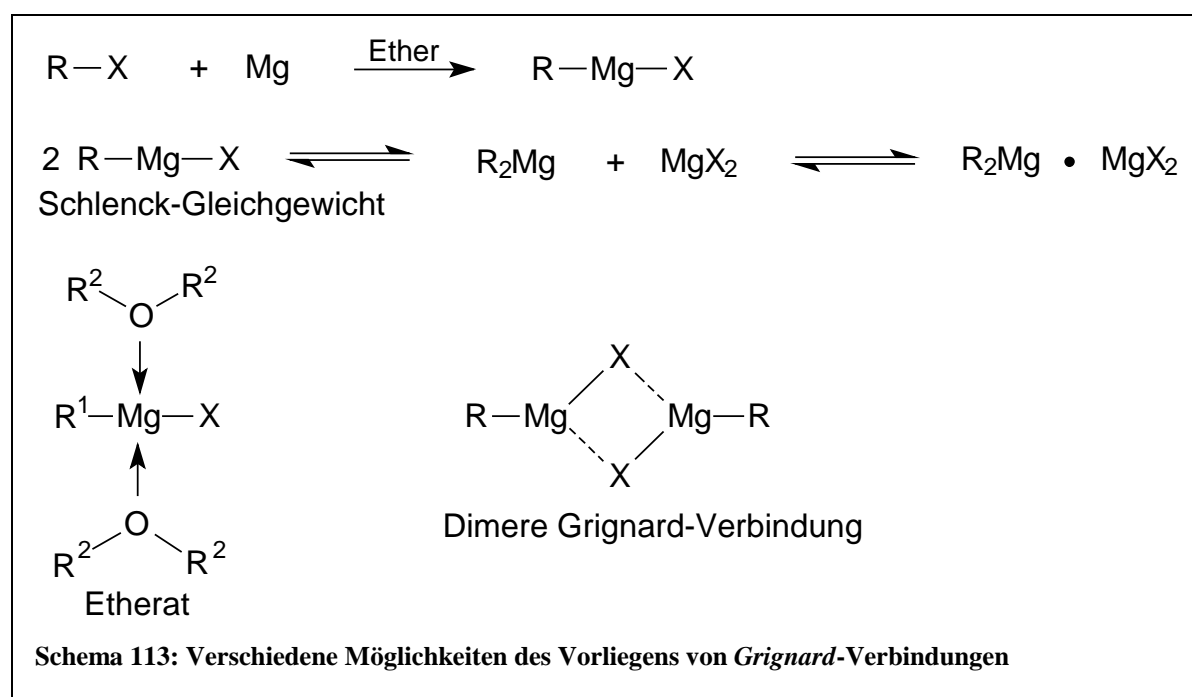
Es gelten hierbei das *cis*-Prinzip, das vorgibt, dass die beiden Substituenten in *cis*-Anordnung zueinander stehen, wenn sie vorher beide z.B. in *trans*-Stellung an der Doppelbindung standen, sowie die *endo*-Präferenz des Übergangszustandes, bei dem sich der Substituent des Dienophils zum Dien richtet, da so sekundäre Orbitalwechselwirkungen ermöglicht werden (Schema 111).^{7,149}

Grignard-Reaktion

Als *Grignard*-Reaktion bezeichnet man Reaktionen von Magnesiumalkylenen (*Grignard*-Verbindungen) mit sterisch wenig gehinderten Aldehyden oder Ketonen zu Alkoholen. Dabei addieren die Magnesiumalkylene an die C=O-Doppelbindung unter Bildung von Magnesiumalkoholaten, welche durch Hydrolyse oder Protonierung zu den korrespondierenden Alkoholen umgesetzt werden (Schema 112).

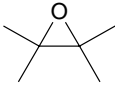


Um zu den benötigten Grignard-Verbindungen zu gelangen, werden Alkyl- oder Arylhalogene mit Magnesiumspänen in wasserfreien polaren Lösemitteln umgesetzt. Abhängig vom Lösemittel können *Grignard*-Verbindungen in unterschiedlichen Strukturen



vorliegen. Es ist sowohl ein *Schlenck*-Gleichgewicht wie auch ein Etherat oder ein Dimer der *Grignard*-Verbindungen vorstellbar (Schema 113).

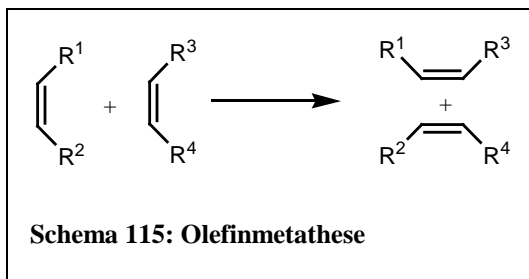
Grignard-Verbindungen lassen sich nicht nur mit Carbonylen umsetzen, sondern reagieren auch mit vielen Heteroanlogen, und somit bieten *Grignard*-Reaktionen Zugang zu einem breiten Spektrum verschiedener Verbindungsklasse (Schema 114).^{7,149,150}

Ausgangsverb.	R^1-Mg-X	Endprodukt
Ameisensäureester $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C} \\ \\ \text{OR}^2 \end{array}$	\longrightarrow	sek. Alkohole $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \\ \text{R}^1-\text{CH}-\text{OH} \end{array}$
Carbonsäureester $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^2-\text{C} \\ \\ \text{OR}^3 \end{array}$	\longrightarrow	tert. Alkohole $\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{R}^3 \end{array}$
Kohlendioxid $\text{O}=\text{C}=\text{O}$	\longrightarrow	Carbonsäuren $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
Nitrile $\text{R}^2-\text{C}\equiv\text{N}$	\longrightarrow	Ketone $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \\ \text{R}^1-\text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
Epoxide (Oxirane) 	\longrightarrow	Alkohole $\begin{array}{c} \quad \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{C}-\text{OH} \\ \quad \end{array}$
Alkylhalogenide R^2-X	\longrightarrow	Alkane R^1-R^2

Schema 114: Verschiedene mögliche *Grignard*-Reaktionen

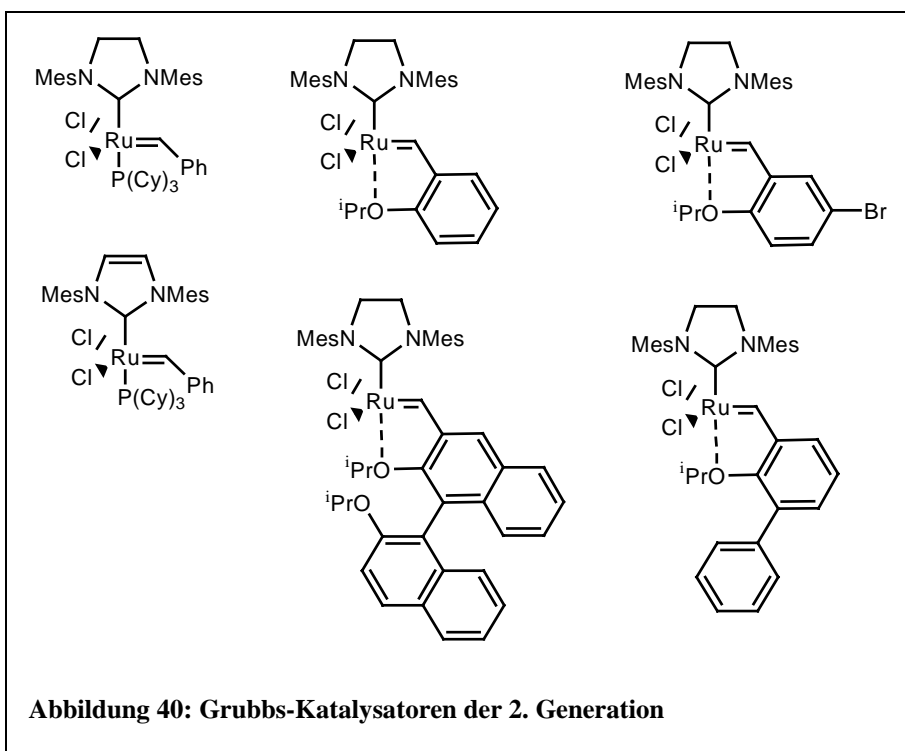
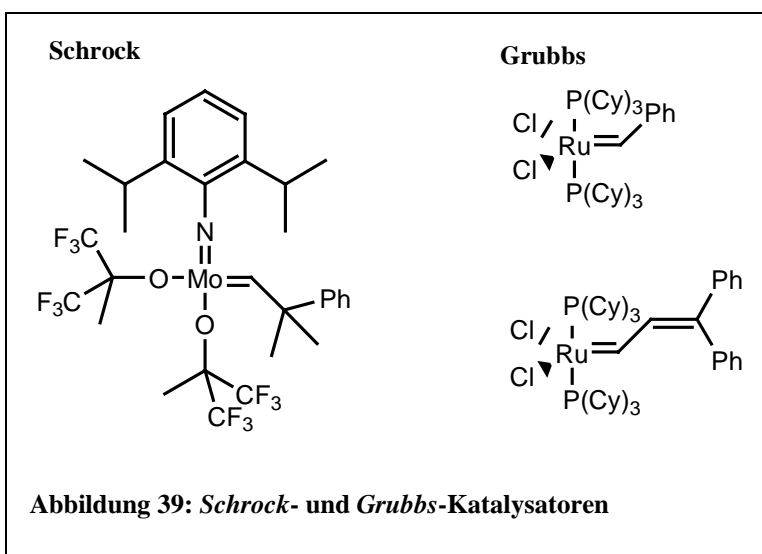
Grubbs-Katalyse

Olefinmetathese erlaubt die Transalkyldierung, den Austausch von Substituenten zwischen verschiedenen Olefinen (Schema 115). Diese Reaktion wurde in der Erdölraffinerie zum



Aufbau höherer Olefine eingesetzt. Hierzu wurden Nickel-Katalysatoren unter hohem Druck verwendet und neben den höheren Olefinen auch Polymere hergestellt. Olefinmetathese kann für Ringschluß- wie auch für Ringöffnungsreaktionen angewendet werden.

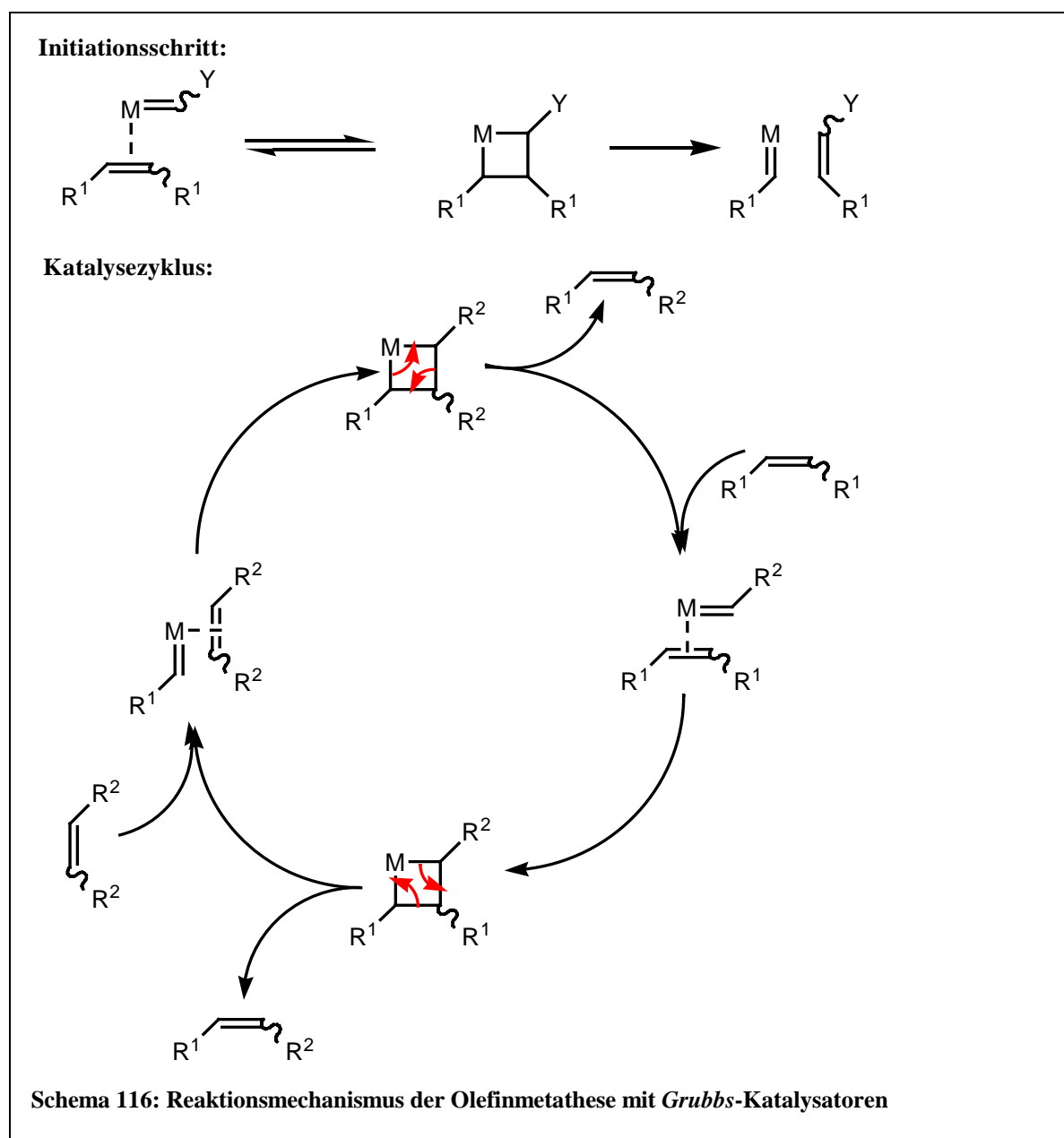
Während bei der Olefinmetathese das Gleichgewicht etwa durch das Entweichen von Ethen aus der Reaktionslösung auf die Seite der Produkte verschoben werden kann, ist die Triebkraft bei Ringöffnungsreaktionen der Wegfall der Ringspannung. Die Olefinmetathese setzte ihren



Siegeszug durch die Entdeckung und Weiterentwicklung homogener Katalysatoren durch Schrock und Grubbs fort. Diese Katalysatoren sind stabiler, einfacher zu handhaben und tolerieren eine größere Anzahl funktioneller Gruppen. Die Schrock-Katalysatoren sind

dabei reaktiver und auch bei der Umsetzung sterisch anspruchsvoller Substrate einsetzbar, während die *Grubbs*-Katalysatoren eine größere Anzahl funktioneller Gruppen tolerieren (Abbildung 39).

Durch die Entwicklung von *Grubbs*-Katalysatoren der zweiten Generation, die stabiler und reaktiver sind als die der ersten Generation, wurden die Nachteile gegenüber den *Schrock*-Katalysatoren ausgeglichen (Abbildung 40). Die Olefinmetathese mit *Grubbs*-Katalysatoren läuft nach dem in Schema 116 dargestellten Mechanismus ab. In einem Initiationsschritt lagert das Metallzentrum des Katalysators *side-on* an die Doppelbindung des Olefins an und

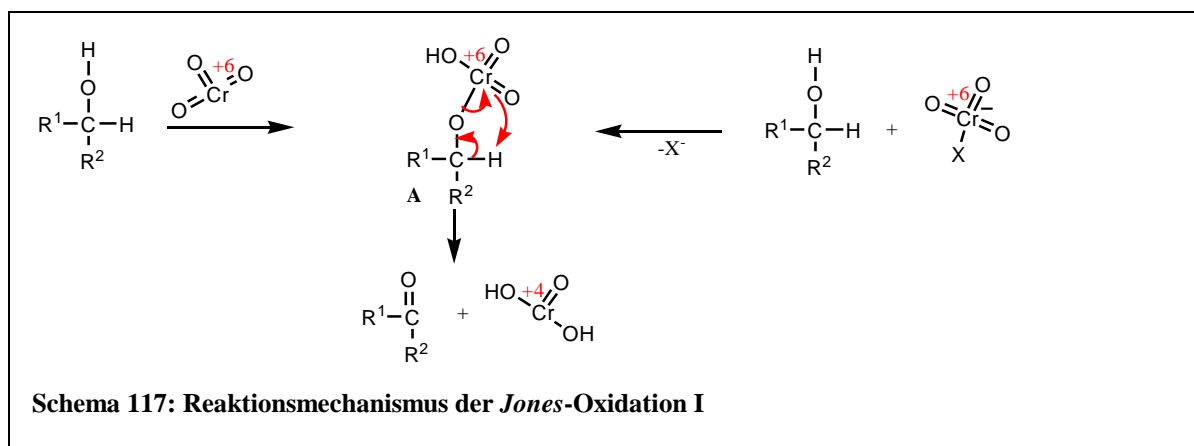


in einer konzertierten Elektronenverschiebung wird in einer Gleichgewichtsreaktion ein Vierring gebildet. Dieser kann nun in einer weiteren Elektronenverschiebung zurück zu den Edukten reagieren oder die neuen Produkte bilden, bei denen ein Rest R^1 zusammen mit der

Abgangsgruppe Y des Katalysators abgespalten und der andere Rest R^1 an den Katalysator gebunden ist. In dieser Form tritt das Katalysator-Edukt-Molekül in den Katalyse-Zyklus ein. Das Metallatom des Katalysators koordiniert an die Doppelbindung des Olefins mit den Resten R^2 und es bildet sich wieder ein viergliedriger Ring, der im nächsten Schritt wieder geöffnet und ein Olefin mit den beiden Resten R^1 und R^2 gebildet wird. Koordiniert der Katalysator-Olefin-Komplex, der nun den Rest R^2 besitzt, an ein Olefin mit den Resten R^1 wird im nächsten Katalyseschritt wieder der Katalysatorkomplex, der auch bei Einstieg in den Zyklus vorlag, sowie ein weiteres Olefin mit den Resten R^1 und R^2 gebildet. Durch geeignete Wahl unsymmetrisch substituierter Olefine ($R^1 \neq R^2$) kann etwa in einem Katalyseschritt Ethen als Produkt gebildet werden, das aus der Reaktionslösung entweichen und somit das Gleichgewicht auf die Seite des gewünschten Olefins verschieben kann.^{7,149,151}

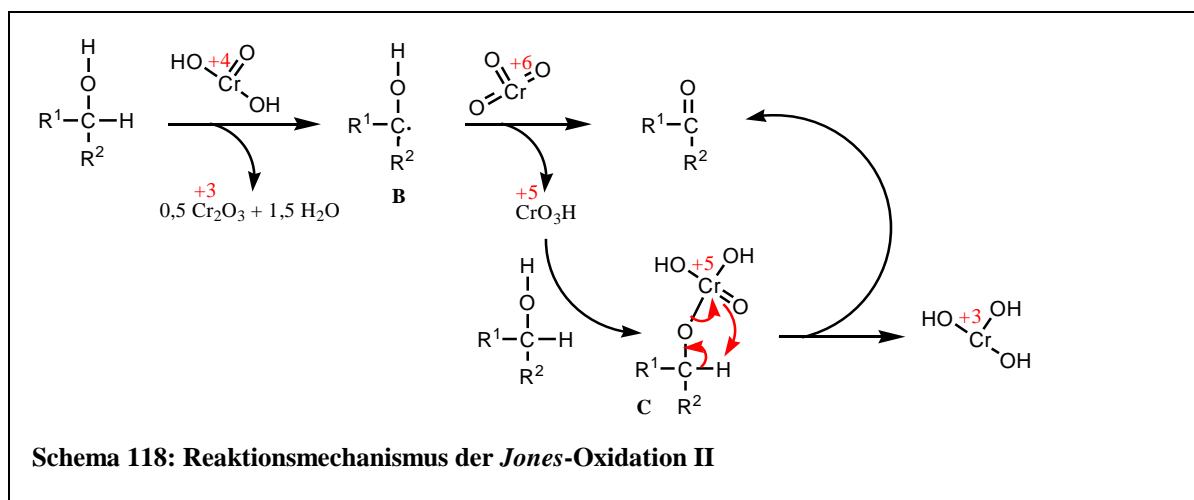
Jones-Oxidation

Unter *Jones-Oxidation* versteht man die Oxidation sekundärer Alkohole mit Chrom-(VI)-oxid ($K_2Cr_2O_7$, H_2SO_4) unter Beibehaltung eventuell vorhandener C=C-Doppelbindungen zum Keton. Primäre Alkohole können auch oxidiert werden, jedoch ist eine selektive Oxidation nur bis zum Aldehyd nicht gewährleistet. Die Reaktion kann einerseits über den Chrom(VI)säurehalbester **A** verlaufen. Diese Halbester spalten dann in einer β -Eliminierung Chrom(IV)säure ab. Für diesen Vorgang ist der beschriebene cyclische Übergangszustand denkbar (Schema 117).



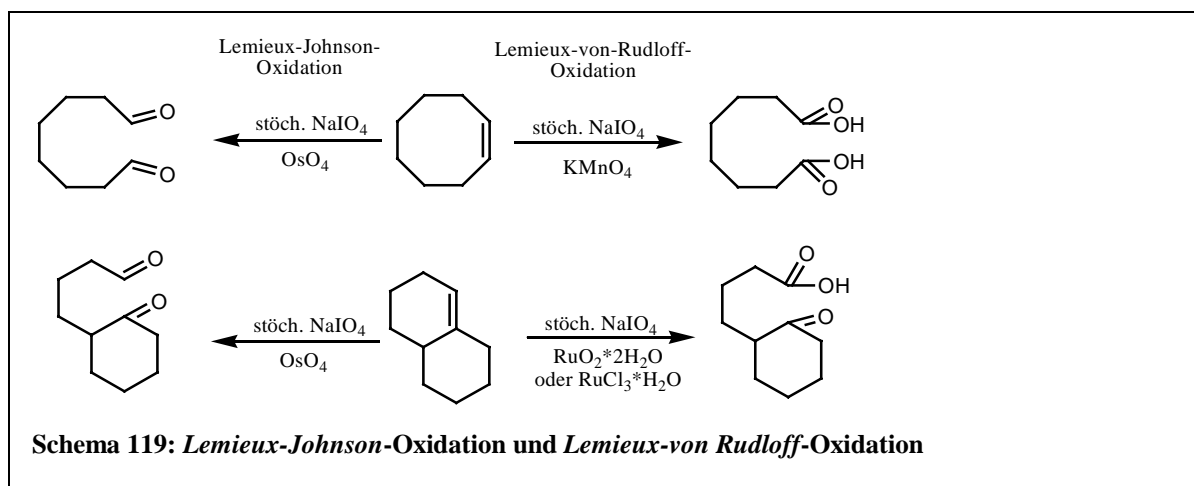
Die gebildete Chrom(IV)-säure kann nun weiter zum Cr(III) und zum Cr(VI) disproportionieren oder aber auch noch ein Alkoholmolekül oxidieren. Über diesen Weg entsteht ebenfalls eine Cr(III)-Verbindung, sowie ein hydroxy-substituiertes Radikal **B**, das anschließend durch weiteres Cr(VI) zum Keton oxidiert wird, während das Cr(VI) zur Chrom(V)-säure reduziert wird. Diese Chrom(V)-säure kann ihrerseits wieder als

Oxidationsmittel für ein Alkohol-Molekül dienen, mit dem es den Chrom(V)-säurehalbester **C** bildet. In einer β -Eliminierung entstehen nun die korrespondierende Carbonylverbindung und eine Cr(III)-Verbindung (Schema 118).^{7,149}



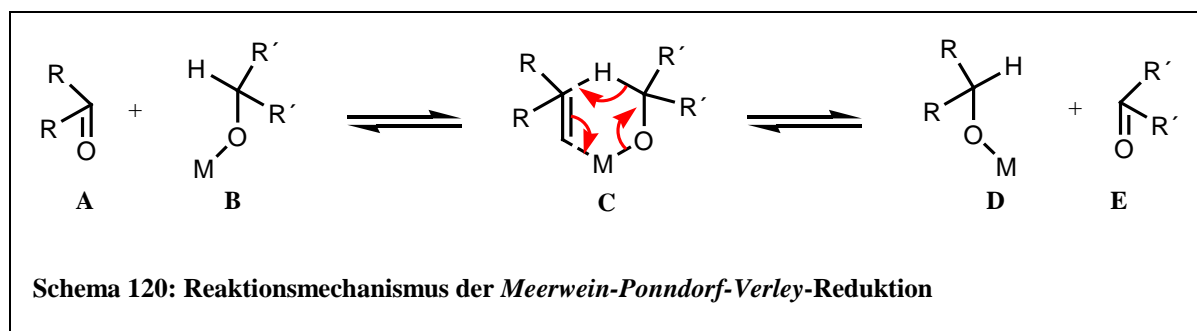
Lemieux-Johnson-Oxidation / Lemieux-von-Rudloff-Oxidation

Die *Lemieux*-Oxidation ist eine oxidative Spaltung von Olefinen. Hierzu werden verschiedene Oxidationspaare eingesetzt. Stöchiometrisches Oxidans ist dabei das Natriumiodat, dem katalytisch verschiedene Co-Oxidanzien zugesetzt werden können. Gibt man Osmiumtetroxid hinzu, gelangt man zum Dialdehyd und spricht von einer *Lemieux-Johnson*-Oxidation, während man mit Kaliumpermanganat bis zur Carbonsäure oxidiert und diese Reaktion dann als *Lemieux-von Rudloff*-Oxidation bezeichnet (Schema 119).¹⁴⁹



Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion

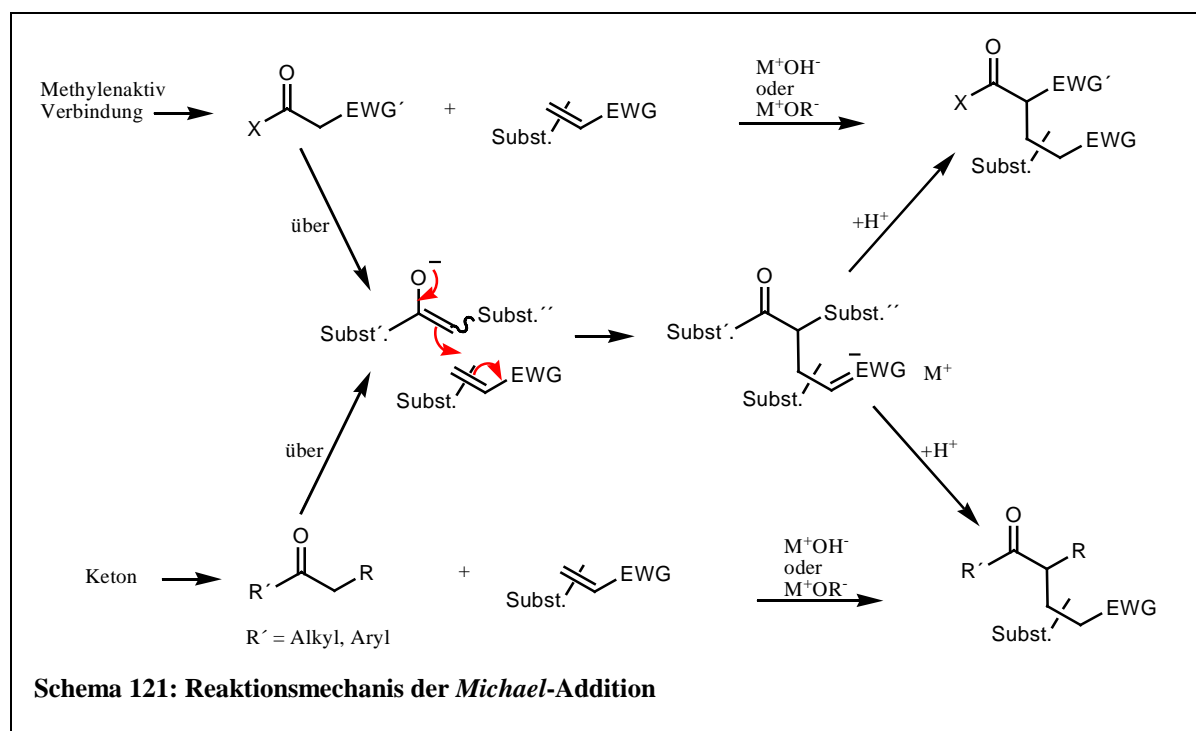
Aldehyde und Ketone (**A**) lassen sich mit Hilfe von Alkoholaten (**B**) des Magnesiums oder Aluminiums (M) zu primären oder sekundären Alkoholen (**D**) reduzieren. Dabei wird das Alkoholat zur entsprechenden Carbonylverbindung (**E**) oxidiert. Die Reduktion läuft auch ab, wenn das Alkoholat nur in katalytischer Menge zugesetzt wird, da es sich mit dem freien Alkohol in einem Gleichgewichtszustand befindet. Das Aluminium oder Magnesium in Alkoholat (**B**) erhöht als *Lewis*-Säure die Elektrophilie der Carbonylgruppe. Gleichzeitig übt das im Komplex (**C**) befindliche Metallatom einen Elektronenschub auf die von ihm ausgehenden Bindungen aus. Der α -Wasserstoff der Kryptobase Alkoholat wird deswegen unter Mitnahme des Bindungselektronenpaares auf das positivere Carbonylkohlenstoffatom übertragen. Da dies eine Gleichgewichtsreaktion ist, ist es notwendig, mindestens eines der Produkte aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen, um das Reaktionsgleichgewicht auf die Produktseite zu verschieben. (Schema 120).



Aluminiumalkoholate sind im Gegensatz zu den Natriumalkoholaten in organischen Lösemitteln löslich und unzersetzt destillierbar. Hieraus ist erkennbar, dass die Bindung zwischen Aluminium und Sauerstoff schon einen stark kovalenten Charakter besitzt. Aluminiumalkoholate können die Alkoxygruppen deshalb normalerweise nicht mehr als freie Anionen für Reaktionen zur Verfügung stellen, weshalb ihre Basizität niedrig ist und sie Carbonylverbindungen nicht mehr in ihre Enolate überführen können. Aus diesem Grund katalysieren sie Aldoladditionen nicht oder nur in geringen Umfang. Wegen dieser Eigenschaften und ihrem hohen Chelatisierungsbestreben sind sie für *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reduktionen besonders geeignet. Die Umkehrung der *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reduktion wird als *Oppenauer*-Oxidation bezeichnet.^{7,149,150}

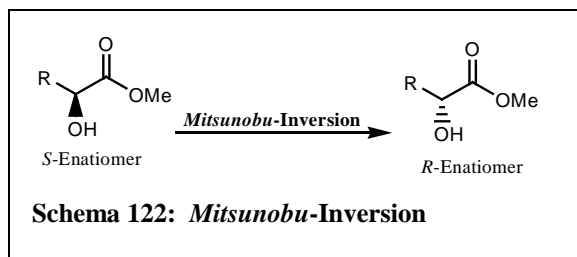
Michael-Addition

Eine *Michael-Addition* ist eine Addition des Enolates einer methylenaktiven Verbindung, des Anions des vergleichbar aciden Nitromethans oder eines Keto-Enolates an ein akzeptorsubstituiertes (EWG) Olefin. Diese Reaktionen verlaufen unter Hydroxid- oder Alkoholat-Katalyse. Dabei entsteht im Additionsschritt zunächst die konjugierende Base des Reaktionsproduktes. Durch Protonierung erhält man dann das Produkt in seiner stabilen Form. Zu den akzeptorsubstituierten Olefinen, die in einer Michael-Addition umgesetzt werden können, zählen unter anderem α,β -ungesättigte Ester oder α,β -ungesättigte Nitrile. Charakteristisch für die Produkte einer solchen Additionsreaktion sind die entstehenden 1,5-Carbonyl- oder Nitril-Verbindungen (Schema 121).¹⁴⁹

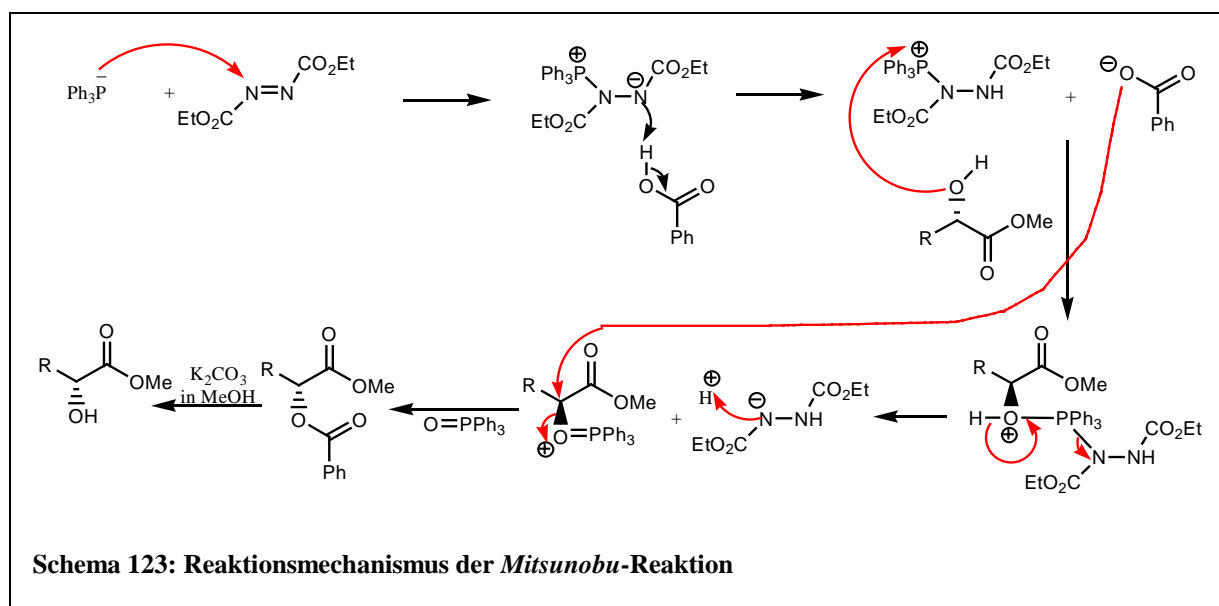


Mitsunobu-Inversion

Unter *Mitsunobu*-Inversion bezeichnet man die Bildung des komplementären Enantiomers eines chiralen Alkohols unter Verwendung von Triphenylphosphin, Carbonsäure und Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) (Schema 122). Dazu greift das Triphenylphosphin die Azofunktion des



Diethylesters an und aktiviert diese. Die aktivierte Azofunktion deprotoniert die Carbonsäure, und der vorliegende Alkohol reagiert mit dem Phosphoniumion zum alkylierten Phosphonoxid. In dieses tritt das Carboxylat-Ion in einem Rückseitenangriff ein und verdrängt die Abgangsgruppe O=PPh_3 . Die Triebkraft dieser Reaktion stellt die Bildung des Triphenylphosphinoxids dar. Der Ester kann nun in einer sauren Hydrolyse zum Alkohol hydrolysiert werden (Schema 123).



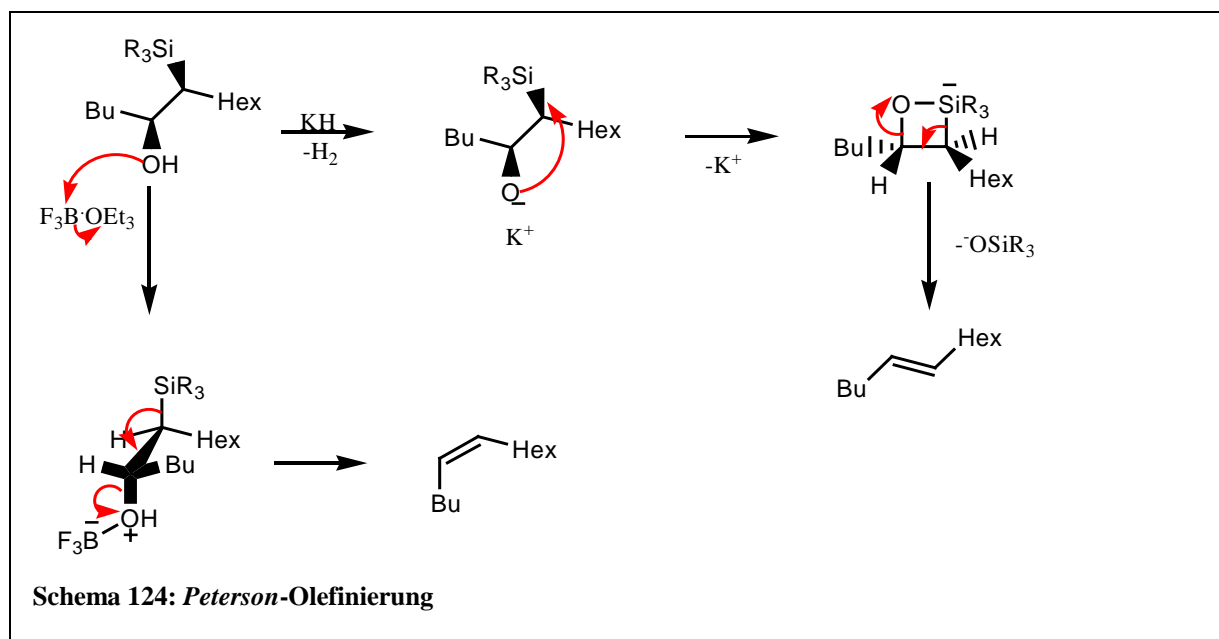
Führt man die *Mitsunobu*-Reaktion mit einer Hydroxycarbonsäure durch, erhält man unter Inversion des hydroxy-tragenden Stereozentrums ein Lacton.^{7,149,150}

Oppenauer-Oxidation

Als *Oppenauer-Oxidation* bezeichnet man die Oxidation eines primären oder sekundären Alkoholats in Gegenwart eines Aldehyds oder Ketons zur korrespondierenden Carbonylverbindung. Die Umkehrung dieser Gleichgewichtsreaktion wird als *Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion* bezeichnet (Schema 120).^{7,149,150}

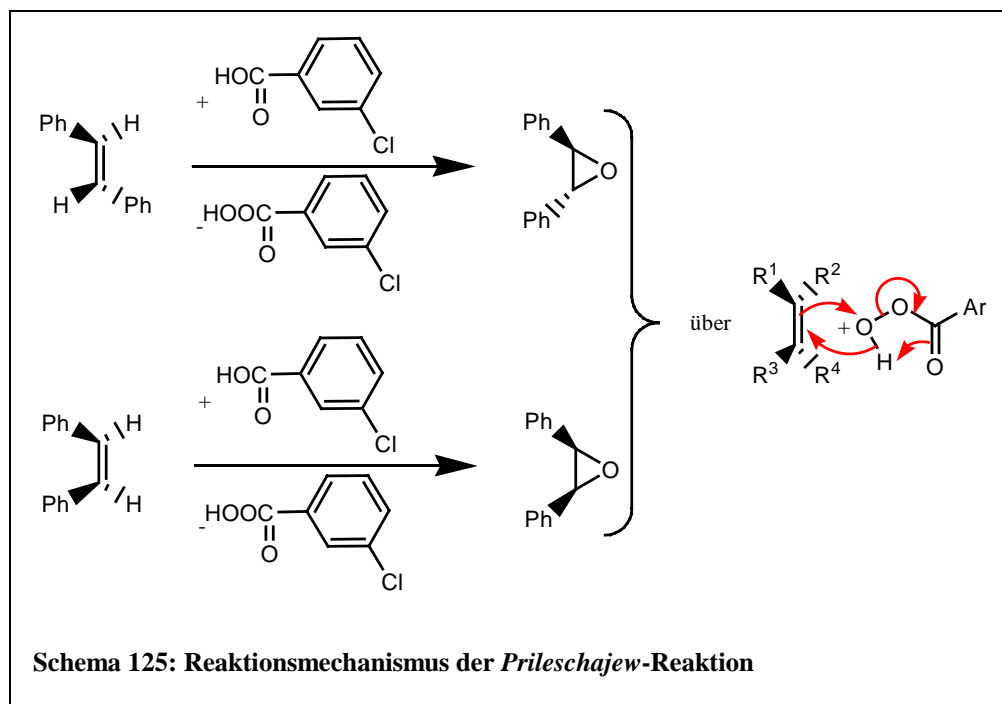
Peterson-Olefinierung

Aus β -Hydroxysilanen lassen sich stereoselektiv je nach Reaktionsbedingungen *cis*- und *trans*-Olefine herstellen. Diese stereoselektiven Reaktionen bezeichnet man als *Peterson-Eliminierung*. Die sauer katalysierte Peterson-Olefinierung ist vermutlich eine E_2 -*anti*-Eliminierung. Die basische *Peterson-Olefinierung* verläuft wahrscheinlich über ein Zwischenprodukt, bei dem es sich um einen viergliedrigen Heterocyclus handeln dürfte. Dieser Heterocyclus zerfällt nach dem gleichen Schema wie die Oxaphosphetan-Intermediate der Wittig-Reaktion (Schema 124).¹⁴⁹

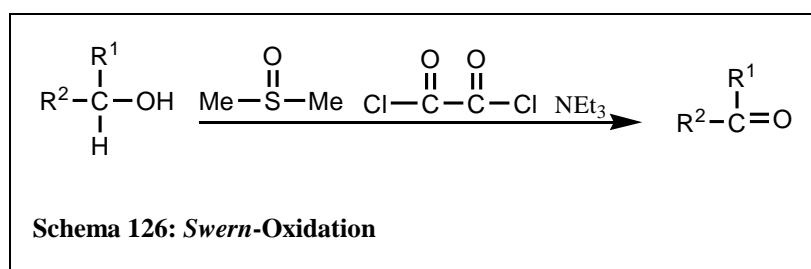


Prileschajew-Reaktion

Die *Prileschajew*-Reaktion ist eine stereoselektive Epoxidierung olefinischer Doppelbindungen durch eine Percarbonsäure. Hierzu wird meistens *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) verwendet, da diese zwar reaktiv jedoch nicht zu explosiv in der Handhabung ist. Im Übergangszustand solcher Epoxidierungen werden gleichzeitig vier Elektronenpaare verschoben (Schema 125).^{7,149}



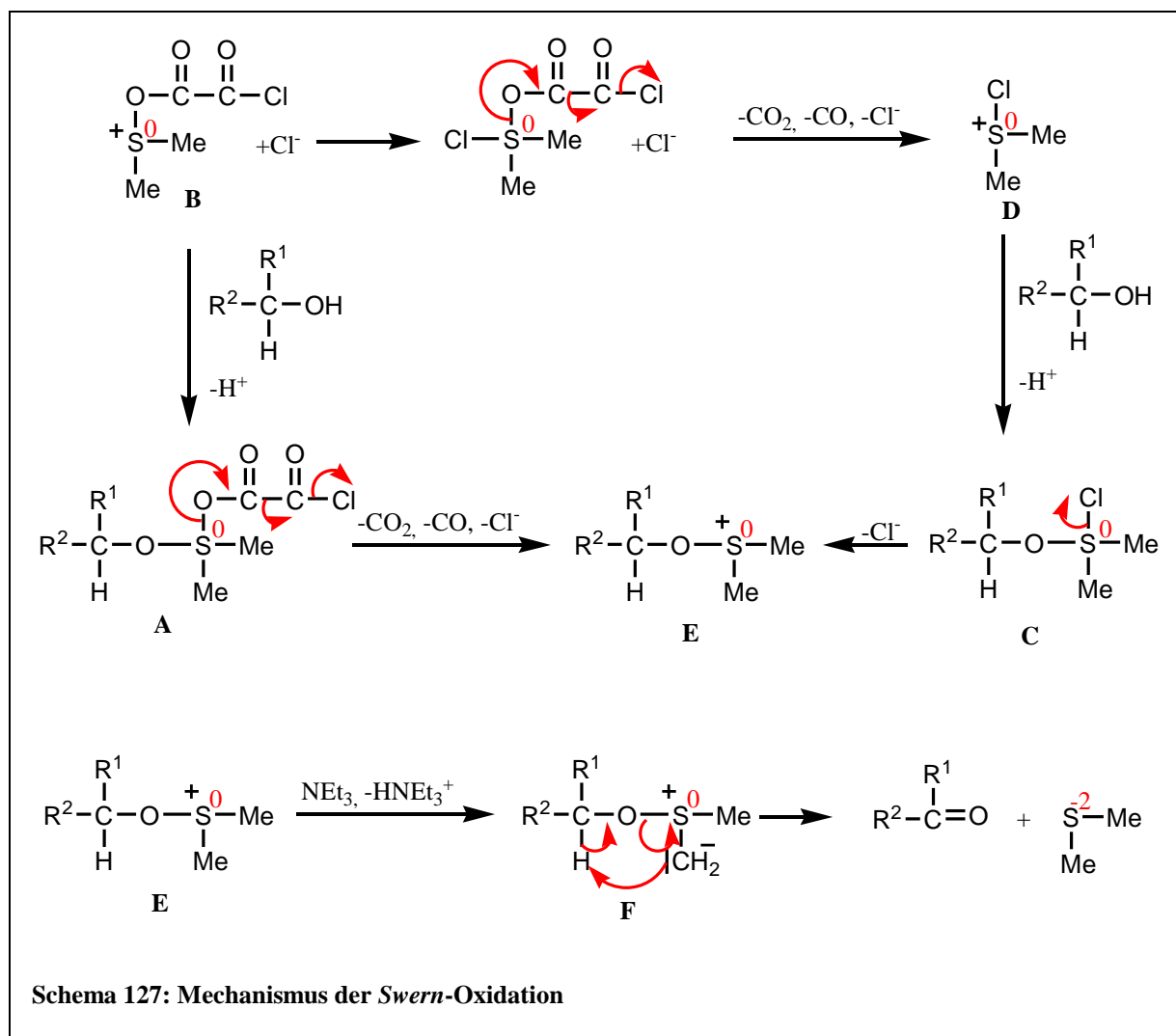
Swern-Oxidation



Als *Swern*-Oxidation wird die Umsetzung eines Alkohols in Anwesenheit von DMSO, Oxalylchlorid und Triethylamin zur

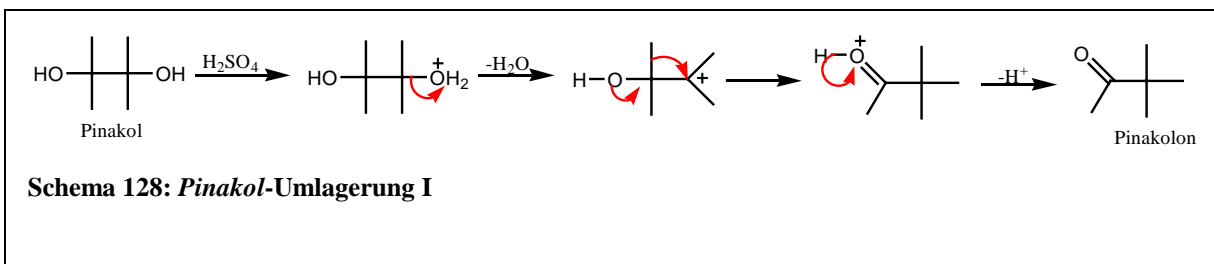
entsprechenden Carbonylverbindung (Schema 126). Dabei greift der Sauerstoff des DMSO in einer S_N2 -Reaktion an einem der Carbonyl-Kohlenstoffe des Oxalylchlorids an. Es entsteht das Sulfonium-Ion **B**, das eine aktivierte Form des DMSO darstellt. Durch Addition eines Chlorid-Ions entsteht ein Sulfuran-Intermediat, welches durch fragmentierende Abspaltung seines $-O-C(=O)-C(=O)-Cl$ -Restes in das Sulfonium-Ion **D** übergeht, das ebenfalls ein aktiviertes DMSO ist. Die Sulfonium-Ionen **B** und **D** reagieren mit dem Alkohol zu den

Sulfuranen **A** und **C**. Durch Dissoziation entsteht aus beiden Sulfuranen das Sulfoniumsalz **E**, welches durch Triethylamin zum Sulfonium-Ylid **F** deprotoniert wird. Dieses Ylid bildet mittels einer β -Eliminierung in einem cyclischen Übergangszustand die Reaktionsprodukte Carbonylverbindung und Dimethylsulfid (Schema 127).¹⁴⁹

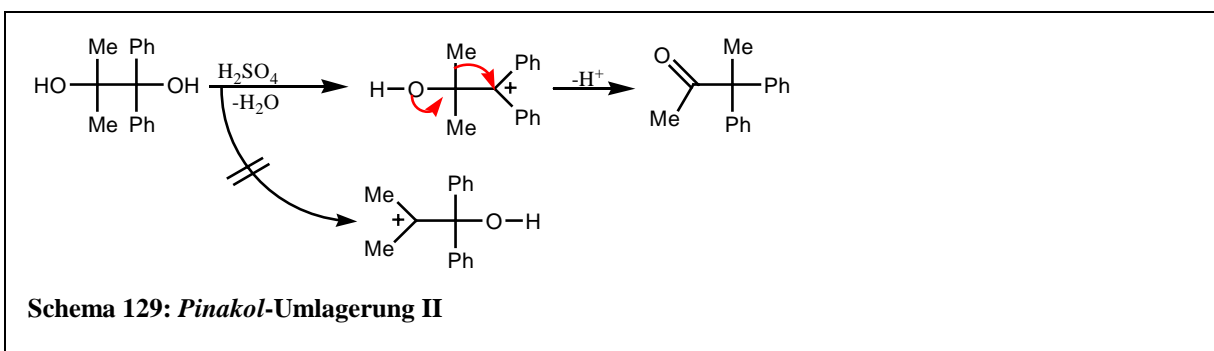


Pinakol-Umlagerung

In saurem Medium lagern sich Di-*tert*-Glykole zu α -tertiären Ketonen um. Der Trivialname des einfachsten Vertreters dieser Glykole, das Pinakol, gab dieser Umlagerung ihren Namen. Insgesamt umfasst diese Reaktion vier Teilschritte. Im ersten Schritt wird eine Hydroxygruppe protoniert, die im nächsten Schritt abgespalten wird, so dass ein tertiäres Carbenium-Ion entsteht. Dieses lagert sich im nächsten Schritt in einer [1,2]-Verschiebung zu einem stabileren Carbokation, einem Carboxonium-Ion, um. Im letzten Schritt wird dieses zum ketonischen Endprodukt protoniert (Schema 128).

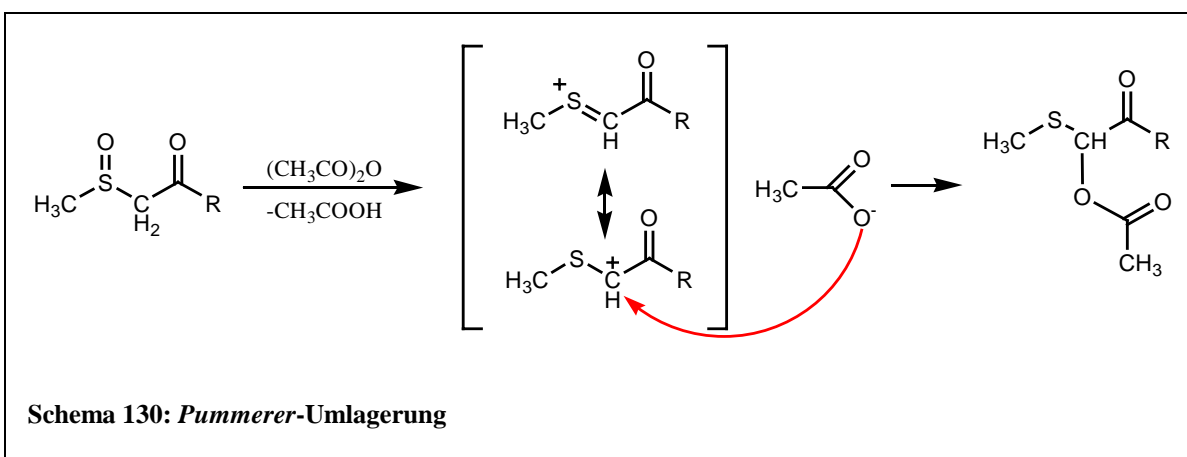


Wenn man nun unsymmetrische Glykole einer Pinakol-Umlagerung unterzieht, muß man, um nicht ein Gemisch verschiedener Produkte zu erhalten, eine Chemo Selektivität gewährleisten. Dies ist über die Stabilität des gebildeten Carbenium-Ions möglich (Schema 129).^{7,149}



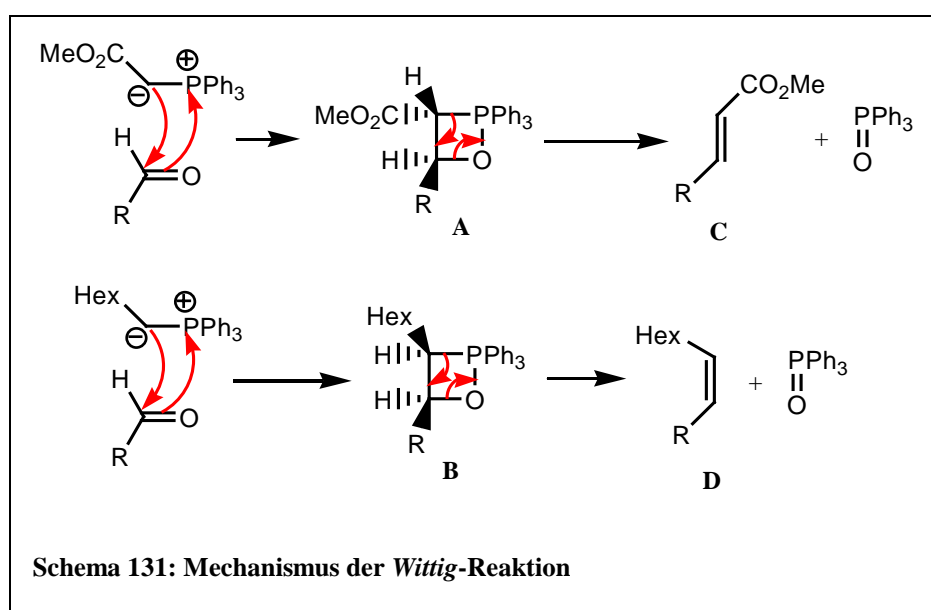
Pummerer-Umlagerung

Pummerer-Umlagerung bezeichnet eine 1909 erstmals beschriebene Reaktion von Sulfoxiden. Diese können zum Beispiel mit Säureanhydriden zu α -Acylthioethern umlagern. Dabei bilden sich unter Deprotonierung Alkylidensulfoniumionen, die durch ein Nucleophil wie z.B. Acetat-Ion zu α -funktionalisierten Sulfiden abgefangen werden können. Mittels der *Pummerer*-Umlagerung lassen sich komplexe Carbo- wie auch Heterocyclen aufbauen. Desweiteren kann sie zur Einführung von Methylthiomethyl-Schutzgruppen genutzt werden (Schema 130).⁷



Wittig-Reaktion

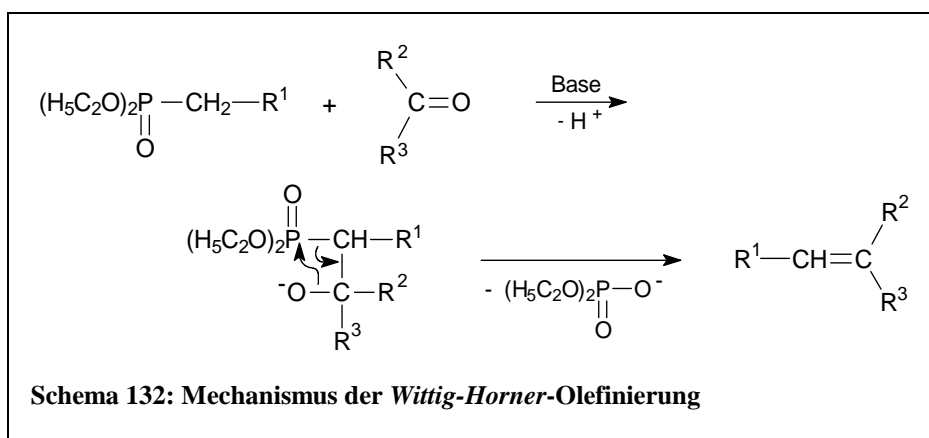
Als *Wittig-Reaktion* wird die Umsetzung eines Phosphor-Ylids mit einem Keton oder einem Aldehyd zu einem Alken und einem Phosphanoxid bezeichnet. Dabei reagieren das Ylid und die Carbonylverbindung zuerst in einer [2+2]-Cycloaddition zu dem heterocyclischen Oxaphosphetan. Ist die negative Formalladung des Ylid-Kohlenstoffatoms durch konjugierende Substituenten resonanzstabilisiert, entstehen *trans*-konfigurierte Oxaphosphetane (**A**). Liegt keine Resonanzstabilisierung vor, werden die *cis*-konfigurierten Oxaphosphetane (**B**) gebildet. Diese Oxaphosphetane zerfallen rasch stereoselektiv in ein Olefin und Triphenylphosphinoxid. Diese Reaktion entspricht einer *syn*-Eliminierung des



Triphenylphosphin oxids. *Trans*-Oxaphosphetane liefern so *trans*-Olefine (**C**), während aus *cis*-Oxaphosphetanen *cis*-Olefine (**D**) entstehen (Schema 131).^{7,149}

Wittig-Horner-Olefinierung

Die *Wittig-Horner-Olefinierung*, auch als *Horner-Emmons*- oder *Wadsworth-Emmons-Reaktion* bezeichnet, ist eine Weiterentwicklung der *Wittig-Reaktion*.

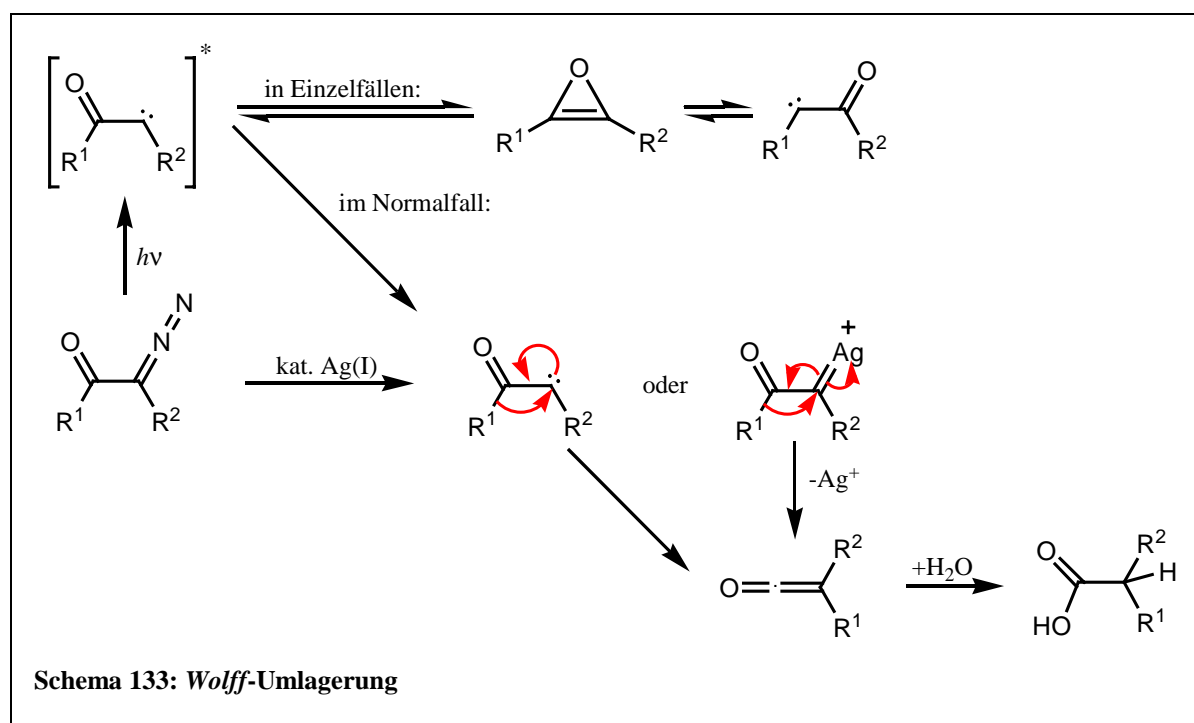


Bei dieser Olefinierungsreaktion werden ein Phosphonsäurediester oder ein tertiäres

Alkylphosphinoxid in Anwesenheit einer Base mit einem Aldehyd oder einem Keton umgesetzt. Sie hat den Vorteil, dass auch mit Elektronenakzeptorgruppen (R^1) substituierte Phosphonsäurediester mit Ketonen reagieren, was die bei der *Wittig*-Reaktion eingesetzten Ylide mit entsprechenden Substituenten nicht mehr schaffen. Desweiteren sind die entstehenden Nebenprodukte leichter abtrennbar (Schema 132).⁷

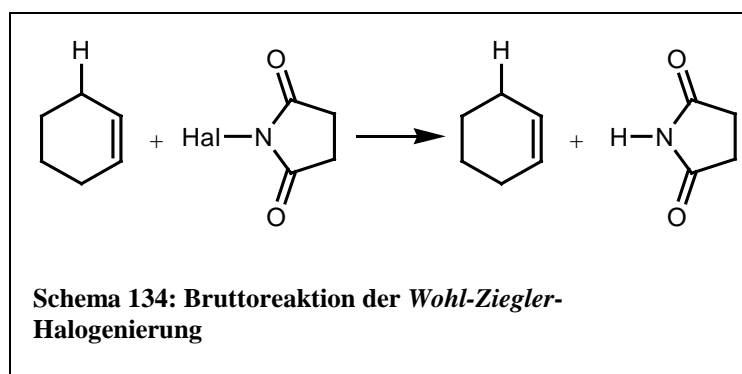
Wolff-Umlagerung

Die Umlagerung von α -Diazoketonen über intermediär entstehende Ketone zu Carbonsäurederivaten bezeichnet man als *Wolff*-Umlagerung. Es sind photochemische und metallkatalysierte *Wolff*-Umlagerungen bekannt. Zunächst verliert das Diazoketon (**D**) sein Stickstoffmolekül und geht zum Keten (**G**) über. An dieses Keten addieren sich Heteroatom-Nucleophile. Um unerwünschte Nebenreaktionen der Ketene zu vermeiden, müssen die Nucleophile schon während der Keten-Bildung vorhanden sein. Die entstehenden Additionsprodukte sind bei der Anwesenheit von Wasser Carbonsäuren, von Alkoholen Ester und bei Aminen Amide. Katalysiert man die *Wolff*-Umlagerung mit Silber(I)-Ionen entsteht aus dem Diazoketon zunächst unter Abspaltung von Stickstoff das korrespondierende Ketocarben (**E**) bzw das Ketocarbenoid (**F**). Danach erfolgt eine [1,2]-Verschiebung eines Alkylrests zum Keten (**G**). Das gleiche Keten entsteht auch, wenn man das Diazoketon belichtet. Dabei wird zuerst durch Stickstoffabspaltung ein angeregtes Ketocarben, das zu



dem Ketocarben **E** relaxieren und dann in der schon angesprochenen [1,2]-Verschiebung zum Keten **G** umlagern kann. Zum Teil können angeregte Ketocarbene auch über eine *anti*-aromatisches Oxiran-Intermediat in ein isomeres Ketocarben (**B**) übergehen. Die [1,2]-Verschiebung kann dann aus einem Gemisch der beiden Isomere heraus oder auch ganz über das Ketocarben **B** ablaufen. Als Produkt erhält man aber auf beiden möglichen Wegen das gleiche Keten **G** (Schema 133).^{7,149}

Wohl-Ziegler-Halogenierung

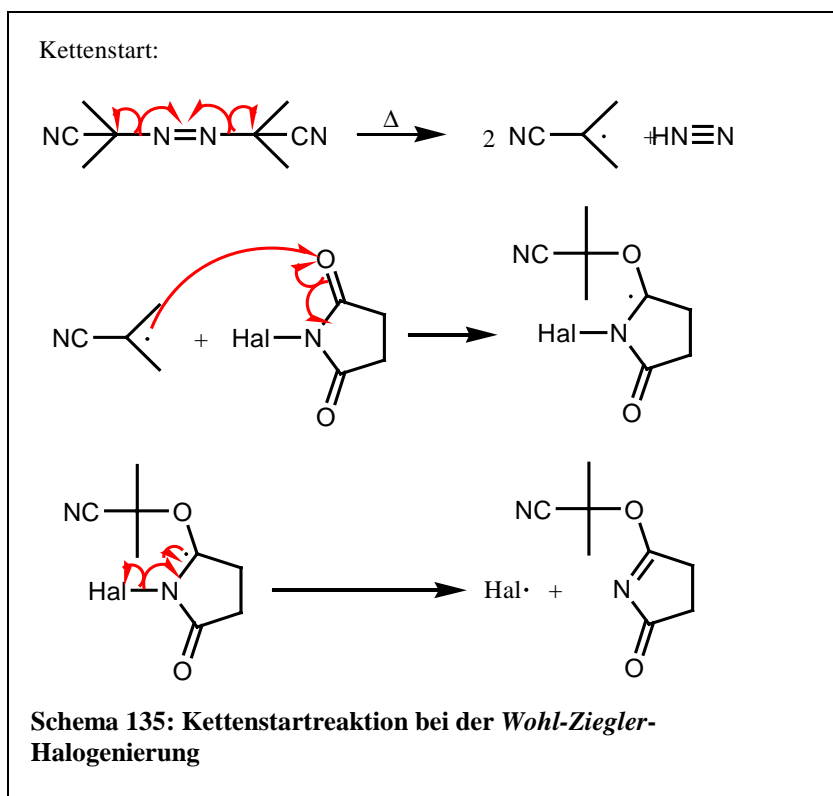


Die Wohl-Ziegler-Halogenierung ist eine Umsetzung von *N*-Halogensuccinimid mit einem Olefin, dessen allylischer Wasserstoff durch ein Halogen substituiert wird (Schema 134).

Sie stellt eine einfache Möglichkeit der chemoselektiven

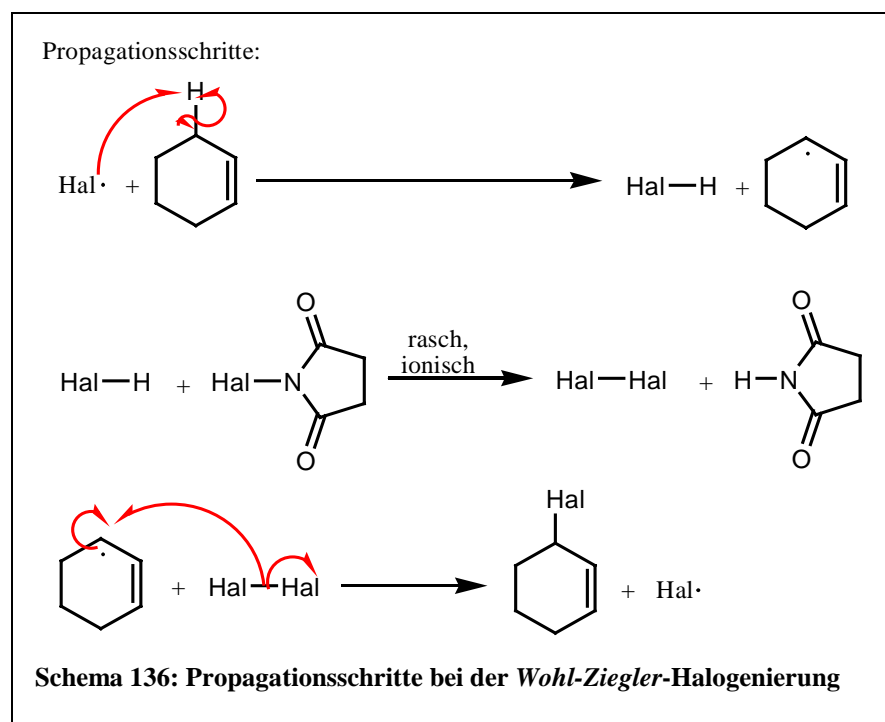
Substitution allylständiger Wasserstoffatome dar, die gegenüber elementarem Halogen weniger reaktiv sind als olefinische Doppelbindungen.

Die Reaktion erfolgt über eine Kettenreaktion mit verschiedenen möglichen Startsequenzen, von denen eine in Schema 135 gezeigt wird, und drei



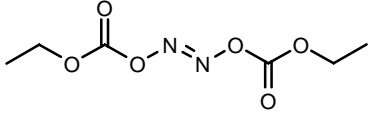
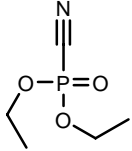

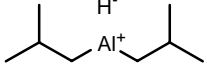
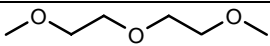
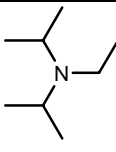
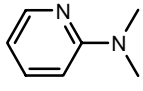
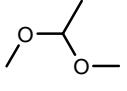
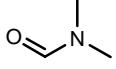

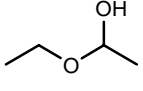
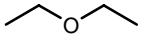
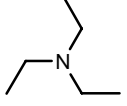
Propagationsschritten, wovon der zweite eine ionische Reaktion ist (Schema 136). Der

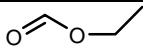

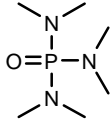
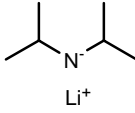
entscheidende Faktor bei dem *Wohl-Ziegler*-Verfahren ist, dass immer nur eine sehr geringe Halogenkonzentration vorhanden ist. Die Konkurrenzreaktionen Substitution und Addition sind entscheidend von der Halogenkonzentration abhängig. Ist eine große Menge an Halogen vorhanden, läuft die als ersten Schritt eine reversible Reaktion besitzende Addition ab, während bei geringer Halogenkonzentration die über einen nichtreversiblen Mechanismus verlaufende Substitution bevorzugt ist.¹⁴⁹

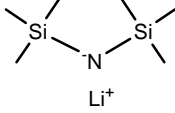
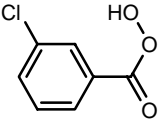
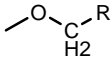
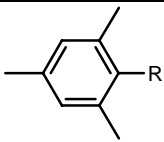
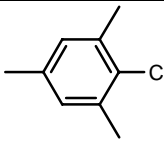
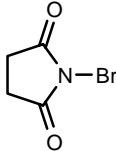
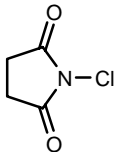
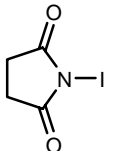
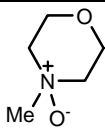


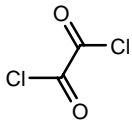
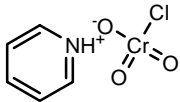
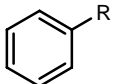
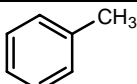

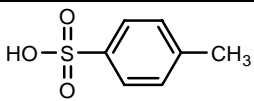


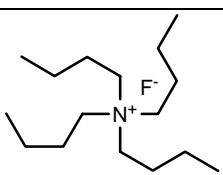
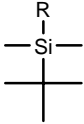
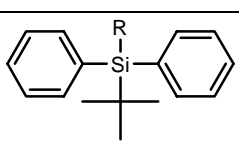
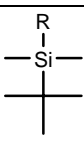
Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

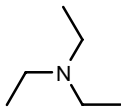
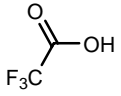

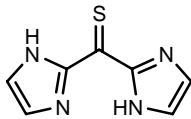


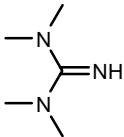

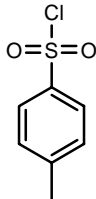
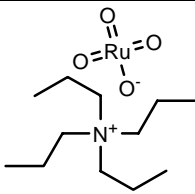
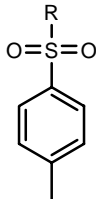
Abkürzung	Erläuterung	Strukturformel
	(R)-2-methylhexanal	
1,4-Q	1,4-disubstituiertes Chinolizidin	
2,5-Pyr	2,5-disubstituiertes Pyrrolidin	
2,6-Pip	2,6-disubstituiertes Piperidin	
3,5-I	3,5-disubstituiertes Indolizidin	
3,5-P	3,5-disubstituiertes Pyrrolizidin	
4,6-Q	4,6-disubstituiertes Chinolizidin	
5,6,8-I	5,6,8-trisubstituiertes Indolizidin	
5,8-I	5,8-disubstituiertes Indolizidin	
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid	
AIBN	Azoisobutyronitril, Radikalstarter	
aPTX	Allopumiliotoxin	
BnBr	Benzylbromid	
BTX	Batrachotoxin	
Bu	Butyl-Gruppe	-C ₄ H ₉
CPQ	Cyclopentachinolizidin	
CSA	Camphersulfonsäure	
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en	
DC	Dünnschichtchromatographie	
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	

De-5,8-I	6,7-Dehydro-5,8-disubstituiertes Indolizidin	
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester	
DEPC	Diethylphosphorocyanidat	
DHP	Dihydropyran	
DHQ	Decahydrochinoline	
DIBAL / DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid	
Diglyme	Diethylenglykoldimethylether	
DIPEA	Diisopropylethylamin, Hünig-Base	
DMAP	Dimethylaminopyridin	
DME	Dimethoxyethan	
DMF	Dimethylformamid	
DMSO	Dimethylsulfoxid	
EEO	1-Ethoxyethylether	
Et	Ehtyl-Gruppe	-C ₂ H ₅
Et ₂ O	Diethylether	
Et ₃ N	Triethylamin	

Ethylorthoformiat	Maximal wasserhaltiges Ethylformiat, Ameisensäureethylester	
EWG	electron-withdrawing Group, elektronenziehende Gruppe	
FTIR	Fourier-Transformations-Infrarotspektrometrie	
GC	Gaschromatographie	
GC-MS	Gaschromatographie mit nachgeschalteter Massenspektrometrie	
GTX	Gephyrotoxin	
HAc	Essigsäure	
Hal	Halogenatom	
Hex	Hexyl-Gruppe	-C ₆ H ₁₃
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid	
HPLC	high-performance liquid chromatography, Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie	
hPTX	Homopumiliotoxin	
HTX	Histrionicotoxin	
I	Indolizidin	
IR	Infrarotspektrometrie	
K ⁺	Kalium(I)-Ion	
LC	liquid chromatography, Flüssigkeitschromatographie	
LDA	Lithiumdiisopropylamid	
Lehm	Lehmizidin	

LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazan	
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	
Me	Methyl-Gruppe	-CH ₃
MeCN	Acetonitril	H ₃ C—C≡N
MeOH	Methanol	H ₃ C—OH
MOM	Methoxymethyl	
MS	Massenspektrometrie	
Ms	Mesityl-Rest	
Ms-Cl	Mesitylchlorid	
Na ⁺	Natrium(I)-Ion	
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl	<i>n</i> -C ₄ H ₉
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid	
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid	
	Nitrosylchlorid	Cl—N=O
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid	

NMR	Kernresonanzspektroskopie	
	Oxalylchlorid	
PCC	Pyridiniumchlorochromat	
Ph	Phenylring	
PhMe	Methylbenzol, Toluol	
Pip	Piperidin	
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure	
PTX	Pumiliotoxin	
Py	Pyridin	
Pyr	Pyrrolidin	
RT	Raumtemperatur	
Subst.	Substituent	
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid	
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl	
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	

TEA	Triethylamin	
TFA	Trifluoressigsäure	
THF	Tetrahydrofuran	
	Thiocarbonyldiimidazol	
	Thionylchlorid	
THP	Tetrahydropyran	
TMG	Tetramethylguanidin	
TMS	Trimethylsilyl	
	Tosylchlorid	
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat	
Ts	Tosyl	

Literaturverzeichnis

1. Schiebler, T. H.; Schmidt, W.; Zilles, K. *Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*; 8. ed.; Springer- Verlag Berlin Heidelberg New York: 1999.
2. Habermehl, G. *Gift-Tiere und ihre Waffen*; 5. ed.; Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest: 1994.
3. Karalliedde, L. Animal toxins. *British Journal of Anaesthesia* **1995**, 74, 319-327.
4. Putzier, I.; Frings, S. Tiergifte in der biomedizinischen Forschung, Vom Jagdgift zur neuen Schmerztherapie. *Biologie in unserer Zeit* **2002**, 32, 148-158.
5. Daly, J. W.; Myers, C. W. Toxicity of Panamanian Poison Frogs (*Dendrobates*): Some Biological and Chemical Aspects. *Science* **1967**, 156, 970-973.
6. Daly, J. W.; Spande, T. F.; Garaffo, H. M. Alkaloids from Amphibian Skin: A Tabulation of over Eight-Hundred Compounds. *Journal of Natural Products* **2005**, 68, 1556-1575.
7. Falbe, J.; Regnitz, M. *Römpp Lexikon Chemie*; 9. ed.; Georg Thieme Verlag: 1992.
8. Myers, C. W.; Daly, J. W. Pfeilgiftfrösche. *Spektrum der Wissenschaft* **1983**, (4), 34-43.
9. Schmidt, W.; Henkel, F. W. *Pfeilgiftfrösche im Terrarium*; Landbuch-Verlag GmbH, Hannover: 1995.
10. Frost, D. R. Amphibian Species of the world: an online Refrence. Version 3.0. <http://research.amnh.org/herpetology/amphibia/index.php> **2004**.
11. O'Shea, M.; Halliday, T. *Urania Naturführer Reptilien und Amphibien*; Dornier Medienholding GmbH Berlin: 2001.
12. Caldwell, J. P. Pair bonding in spotted poison frogs. *Nature* **1997**, 385, 211.
13. Symula, R.; Schulte, R.; Summers, K. Molecular systematics and phylogeography of Amazonian poison frogs of the genus *Dendrobates*. *Molecular Phylogenetics and Evolution* **2003**, 26, 452-475.
14. Daly, J. W. Thirty Years of Discovering Arthropod Alkaloids in Amphibian Skin. *Journal of Natural Products* **1998**, 61, 162-172.
15. Daly, J. W. Ernest Guenther Award in Chemistry of Natural Products. Amphibian Skin: A Remarkable Source of Biologically Active Arthropod Alkaloids. *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, 46, 445-452.
16. Corwardine, M.; Kidman Cox, R. *Extreme der Natur*; National Geographic Deutschland Hamburg: 2006.

17. Myers, C. W.; Daly, J. W.; Malkin, B. A Dangerously Toxic New Frog (*Phyllobates*) used by Emberá Indians of Western Colombia, with Discussion of Blowgun Fabrication and Dart Poisoning. *Bulletin of the American Museum of Natural History* **1978**, *161*, 307-366.
18. Summers, K.; Clough, M. E. The evolution of coloration and toxicity in the poison frog family (*Dendrobatidae*). *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* **2001**, *98*, 6227-6232.
19. Siddiqi, A.; Cronin, T. W.; Loew, E. R.; Vorobyev, M.; Summers, K. Interspecific and intraspecific views of color signals in the strawberry poison frog *Dendrobates pumilio*. *The Journal of Experimental Biology* **2004**, *207*, 2471-2485.
20. Summers, K. Convergent evolution of bright coloration and toxicity in frogs. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* **2003**, *100*, 12533-12534.
21. Darst, C. R.; Cummings, E.; Cannatella, D. C. A mechanism for diversity in warning signals: Consicuousness versus toxicity in poison frogs. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* **2006**, *103*, 5852-5857.
22. Darst, C. R.; Cummings, E. Predators learning favours mimicry of a less-toxic model in poison frogs. *Nature* **2006**, *440*, 208-211.
23. Angel, R.; Delfino, G.; Parra, G. J. Ultrastructural patterns of secretory activity in poison cutaneous glands of larval and juveline *Dendrobates auratus* (Amphibia, Anura). *Toxicon* **2003**, *41*, 29-39.
24. Claire, M. B. S.; Kennett, M. J.; Thomas, M. L.; Daly, J. W. The Husbandary and Care of Dendrobatid Frogs. *Contemporary Topics* **2005**, *44*, 8-14.
25. Daly, J. W.; Witkop, B.; Bommer, P.; Biemann, K. Batrachotoxin. The Active Principle of the Colombian Arrow Poison Frog, *Phyllobates bicolor*. *Journal of the American Chemical Society* **1965**, *87*, 124-126.
26. Daly, J. W.; Myers, C. W.; Whittaker, N. Further Classification of Skin Alkaloids from Neotropical Poison Frogs (*Dendrobatidae*), with a General Survey of Toxic/Noxious Substances in the Amphibia. *Toxicon* **1987**, *25*, 1023-1095.
27. Daly, J. W.; Brown, G. B.; Mensah-Dwumah, M.; Myers, C. W. Classification of Skin Alkaloids from Neotropical Poison-Dart Frogs (*Dendrobatidae*). *Toxicon* **1978**, *16*, 163-188.
28. Daly, J. W.; Caceres, J.; Moni, R. W.; Gusovsky, F.; Moos, M.; Seamon, K. B.; Milton, K.; Myers, C. W. Frog secretions and hunting magic in the upper Amazon: Identificatio of a peptide that interacts with an adenosine receptor. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* **1992**, *89*, 10960-10963.
29. Myers, C. W.; Daly, J. W. Preliminary Evaluation of Skin Toxins and Vocalizations in Taxonomic and Evolutionary Studies of Poison-Dart Frogs (*Dendrobatidae*). *Bulletin of the American Museum of Natural History* **1976**, *157*, 173-262.

30. Daly, J. W.; Myers, C. W.; Warnick, J. E.; Albuquerque, E. X. Levels of Batrachotoxin and Lack of Sensitivity to Its Action in Poison-Dart Frogs (*Phyllobates*). *Science* **1980**, 208, 1383-1385.
31. Klinke, R.; Silbernagl, S. *Lehrbuch der Physiologie*; 3. ed.; Thieme-Verlag Stuttgart New York: 2001.
32. Dumbacher, J. P.; Wako, A.; Derrickson, S. R.; Samuelson, A.; Spande, T. F.; Daly, J. W. Melyrid beetles (*Choresine*): A putative source for the batrachotoxin alkaloids found in poison-dart frogs and toxic passerine birds. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* **2004**, 101, 15857-15860.
33. Achatz-Carmesin, U.; Ahlers, J.; Friese, J.; Kruse, H.; Lindequist, U.; Metzler, M.; Peter, H. W.; Risi, S.; Roschach, W.; Scharpf, R.; Siegers, C.-P.; Stehrer-Schmid, P.; Wolf, H. U. *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis; Gifte*; 5 ed.; Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo HongKong Barcelona Budapest: 1992.
34. Karle, I. L.; Karle, J. The Structural Formula and Crystal Structure of the O-p-Bromobenzoate Derivative of Batrachotoxinin A, C₃₁H₃₈NO₆Br, a Frog Venom and Steroidal Alkaloid. *Acta Crystallographica* **1969**, B25, 428-434.
35. Tokuyama, T.; Daly, J. W.; Witkop, B.; Karle, I. L.; Karle, J. The Structure of Batrachotoxinin A, a Novel Steroidal Alkaloid from the Colombian Arrow Poison Frog, *Phyllobates aurotaenia*. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, 90, 1917-1918.
36. Tokuyama, T.; Daly, J. W.; Witkop, B. The Structure of Batrachotoxin, a Steroidal Alkaloid from the Colombian Arrow Poison Frog, *Phyllobates aurotaenia*, and Partial Synthesis of Batrachotoxin and its Analogs and Homologs. *Journal of the American Chemical Society* **1969**, 91, 3931-3938.
37. Albuquerque, E. X.; Daly, J. W.; Witkop, B. Batrachotoxin: Chemistry and Pharmacology. *Science* **1971**, 172, 995-1002.
38. Albuquerque, E. X.; Warnick, J. E.; Sansone, F. M.; Daly, J. W. The Pharmacology of Batrachotoxin, A Comparative Study of Membrane Properties and the Effect of Batrachotoxin on Sartorius Muscles of the Frogs *Phyllobates Aurotaenia* and *Rana Pipiens*. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1973**, 184 (2), 315-329.
39. Mensah-Dwumah, M.; Daly, J. W. Pharmacological Activity of Alkaloids from the Poison-Dart Frogs (*Dendrobatidae*). *Toxicon* **1978**, 16, 189-194.
40. Habermann, E. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; 7. ed.; Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford: 1996.
41. Chen, Z.; Alcayaga, C.; Suárez-Isla, B.; O'Rourke, B.; Tomaselli, G.; Marbán, E. A "Minimal" Sodium Channel Construct Consisting of Ligated S5-P-S6 Segments Forms a Toxin-activatable Ionophore. *The Journal of Biological Chemistry* **2002**, 277, 24653-24658.

42. Daly, J. W.; Garaffo, H. M.; Spande, T. F.; Decker, M. W.; Sullivan, J. P.; Williams, M. Alkaloids from frog skin: the discovery of epibatidine and the developing novel non-opioid analgesics. *Natural Product Report* **2000**, *17*, 131-135.
43. Badio, B.; Daly, J. W. Epibatidine, a Potent Analgetic and Nicotonic Agonist. *Molecular Pharmacology* **1994**, *45*, 563-569.
44. Spande, T. F.; Garaffo, H. M.; Edwards, M. W.; Yeh, H. J. C.; Pannell, L.; Daly, J. W. Epibatidine: A Novel (Chloropyridyl)azabicycloheptane with Potent Analgesic Activity from an Ecuadoran Poison Frog. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 3475-3478.
45. Holladay, M. W.; Dart, M. J.; Lynch, J. K. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors as Targets for Drug Discovery. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *40*, 4169-4194.
46. Barlocco, D.; Cignarella, G.; Tondi, D.; Vianello, P.; Villa, S.; Bartolini, A.; Ghelardini, C.; Galeotti, N.; Anderson, D. J.; Kuntzweiler, T. A.; Colombo, D.; Toma, L. Mono- and Disubstituted-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane Derivatives as Analgesics Structurally Related to Epibatidine: Synthesis, Activity, and Modeling. *Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, *41*, 674-681.
47. Carroll, F. I.; Lee, J. R.; Navarro, H. A.; Brieady, L. E.; Abraham, P.; Damaj, M. I.; Martin, B. R. Synthesis, Nicotinic Acetylcholine Receptor Binding, and Antinociceptive Properties of 2-*exo*-2-(2'-Substituted-3'-phenyl-5'-pyridinyl)-7-azabicyclo[2.2.1]-heptanes. Novel Nicotinic Antagonist. *Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, *44*, 4039-4041.
48. Carroll, F. I.; Lee, J. R.; Navarro, H. A.; Ma, W.; Brieady, L. E.; Abraham, P.; Damaj, M. I.; Martin, B. R. Synthesis, Nicotinic Acetylcholine Receptor Binding, and Antinociceptive Properties of 2-*exo*-2-(2',3'-Disubstituted 5'-pyridinyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes: Epibatidine Analogues. *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, *45*, 4755-4761.
49. Carroll, F. I.; Ma, W.; Yokota, Y.; Lee, J. R.; Brieady, L. E.; Navarro, H. A.; Damaj, M. I.; Martin, B. R. Synthesis, Nicotinic Acetylcholine Receptor Binding, and Antinociceptive Properties of 3'-Substituted Deschloroepibatidine Analogues. Novel Nicotinic Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48*, 1221-1228.
50. Carroll, F. I.; Brieady, L. E.; Navarro, H. A.; Damaj, M. I.; Martin, B. R. Synthesis and Pharmacological Characterization of *exo*-2-(2'-Chloro-5-pyridinyl)-7-(*endo* and *exo*)-aminobicyclo[2.2.1]heptanes as Novel Epibatidine Analogues. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48*, 7491-7495.
51. Che, D.; Wegge, T.; Stubbs, M. T.; Seitz, G.; Meier, H.; Methfessel, C. *exo*-2-(Pyridazin-4-yl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes: Syntheses and Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist Activity of Potent Pyridazine Analogues of (±)-Epibatidine. *Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, *44*, 47-57.
52. Cheng, J.; Zhang, C.; Stevens, E. D.; Izenwasser, S.; Wade, D.; Chen, S.; Paul, D.; Trudell, M. L. Synthesis and Biological Evaluation at Nicotinic Acetylcholine

Receptors of *N*-Arylalkyl- and *N*-Aryl-7-Azabicyclo[2.2.1]heptanes. *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, 45, 3041-3047.

53. Holladay, M. W.; Wasicak, J. T.; Lin, N.-H.; He, Y.; Ryther, K. B.; Bannon, A. W.; Buckley, M. J.; Kim, D. J. B.; Decker, M. W.; Anderson, D. J.; Campbell, J. E.; Kuntzweiler, T. A.; Donnelly-Roberts, D. L.; Piattoni-Kaplan, M.; Briggs, C. A.; Williams, M.; Arneric, S. P. Identification and Initial Structure-Activity Relationships of (*R*)-5-(2-Azetidinylmethoxy)-2-chloropyridine (ABT-594), a Potent, Orally Active, Non-Opiate Analgesic Agent Acting via Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, 41, 407-412.
54. Daly, J. W.; Witkop, B.; Tokuyama, T.; Nishikawa, T.; Karle, I. L. Gephyrotoxins, Histrionicotoxins and Pumiliotoxins from the Neotropical Frog *Dendrobates histrionicus*. *Helvetica Chimica Acta* **1977**, 60, 1128-1140.
55. Fujimoto, R.; Kishi, Y.; Blount, J. F. Total Synthesis of (±)-Gephyrotoxin. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, 102, 7154-7156.
56. Daly, J. W.; Karle, I. L.; Myers, C. W.; Tokuyama, T.; Waters, J. A.; Witkop, B. Histrionicotoxins: Roentgen Ray Analysis of the Novel Allenic and Acetylenic Spiroalkaloids Isolated from a Colombian Frog, *Dendrobates histrionicus*. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* **1971**, 68, 1870-1875.
57. Tokuyama, T.; Uenoyama, K.; Brown, G.; Witkop, B.; Daly, J. W. Allenic and Acetylenic Spiropiperidine Alkaloids from the Neotropical Frog, *Dendrobates histrionicus*. *Helvetica Chimica Acta* **1974**, 57, 283-284.
58. Albuquerque, E. X.; Kuba, K.; Daly, J. W. Effect of Histrionicotoxin on the Ionic Conductance Modulator of the Cholinergic Receptor: A Quantitative Analysis of the End-plate Current. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1974**, 189 (2), 513-524.
59. Mortari, M. R.; Ferroni Schwartz, E. N.; Schwartz, C. A.; Pires, O. R.; Moreira Santos, M.; Bloch, J.; Sebben, A. Main alkaloids from the Brazilian dendrobatidae frog *Epipedobates flavopictus*: pumiliotoxin 251D, histrionicotoxin and decahydroquinolines. *Toxicon* **2004**, 43, 303-310.
60. Bargar, T. M.; Lett, R. M.; Johnson, P. L.; Hunter, J. E.; Chang, C. P.; Pernich, D. J.; Sabol, M. R.; Dick, M. R. Toxicity of Pumiliotoxin 251D and Synthetic Analogs to the Cotton Pest *Heliothis virescens*. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* **1995**, 43, 1044-1051.
61. Daly, J. W.; McNeal, E. T.; Overman, L. E.; Ellison, D. H. A New Class of Cardiotonic Agents: Structure-Activity Correlations for Natural and Synthetic Analogues of the Alkaloid Pumiliotoxin B ((-)-Hydroxy-8-methyl-6-alkylidene-1-azabicyclo[4.3.0]nonanes]. *Journal of Medicinal Chemistry* **1985**, 28, 482-486.
62. Daly, J. W.; McNeal, E. T.; Gusovsky, F.; Ito, F.; Overman, L. E. Pumiliotoxin Alkaloids: Relationship of Cardiotonic Activity to Sodium Channel Activity and

Phosphatidylinositol Turnover. *Journal of Medicinal Chemistry* **1988**, 31, 477-480.

63. Rao, K. S.; Warnick, J. E.; Daly, J. W.; Albuquerque, E. X. Pharmacology of the Alkaloid Pumiliotoxin-B. II. Possible Involvement of Calcium and Sodium-Dependent Processes in Nerve and Skeletal Muscle. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1987**, 243, 775-783.
64. Daly, J. W.; Tokuyama, T.; Habermehl, G.; Karle, I. L.; Witkop, B. Froschgifte. Isolierung und Struktur von Pumiliotoxin C. *Liebigs Annalen der Chemie* **1968**, 729, 198-204.
65. Spande, T. F.; Jain, P.; Garaffo, H. M.; Pannell, L.; Yeh, H. J. C.; Daly, J. W. Occurance and Significance of Decahydroquinolines from Dendrobatid Poison Frogs and a Myrmicine Ant: Use of ^1H and ^{13}C NMR in Their Conformational Analysis. *Journal of Natural Products* **1999**, 62, 5-21.
66. Warnick, J. E.; Jessup, P. J.; Overman, L. E.; Eldefrawi, M. E.; Nimit, Y.; Daly, J. W.; Albuquerque, E. X. Pumiliotoxin-C and Synthetic Analogues, A New Class of Nicotinic Antagonista. *Molecular Pharmacology* **1982**, 22, 565-573.
67. Clark, V. C.; Raxworthy, C. J.; Rakotomalala, V.; Sierwald, P.; Fisher, B. L. Convergent evolution of chemical defense in poison frogs and anthropod prey between Madagascar and the Neotropics. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* **2005**, 102, 11617-11622.
68. Daly, J. W.; Garaffo, H. M.; Hall, G. S. E.; Cover, J. F. Absence of Skin Alkaloids in Captive-Raised Madagascan Mantelline Frogs (*Mantella*) and Sequestration of Dietary Alkaloids. *Toxicon* **1997**, (35), 1131-1135.
69. Daly, J. W.; Kaneko, T.; Wilham, J.; Garaffo, H. M.; Spande, T. F.; Espinosa, A.; Donnelly, M. A. Bioactive alkaloids of frog skin: Combinatorial bioprospecting reveals that pumiliotoxins have an anthropod source. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* **2002**, 99, 13996-14001.
70. Darst, C. R.; Menéndez-Guerrero, P. A.; Coloma, L. A.; Cannatella, D. C. Evolution of Dietary Specialization and Chemical Defense in Poison Frogs (*Dendrobatidae*): A Comparative Analysis. *The American Naturalist* **2005**, 165, 56-69.
71. Dumbacher, J. P.; Spande, T. F.; Daly, J. W. Batrachotoxin alkaloids from passerine birds: A second toxic bird genus (*Ifita kowaldi*) from New Guinea. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* **2000**, 97 (24), 12970-12975.
72. Jones, T. H.; Gorman, J. S. T.; Snelling, R. R.; Delabie, J. H. C.; Blum, M. S.; Garaffo, H. M.; Jain, P.; Daly, J. W.; Spande, T. F. Further Alkaloids common to Ants and Frogs: Decahydroquinolines and a Quinolizidine. *Journal of Chemical Ecology* **1999**, 25, 1179-1193.

73. Saporito, R. A.; Garaffo, H. M.; Donnelly, M. A.; Edwards, A. L.; Longino, J. T.; Daly, J. W. Formicine Ants: An arthropod source for the pumiliotoxin alkaloids of dendrobatid poison frogs. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* **2004**, *101*, 8045-8050.
74. Smith, S. Q.; Jones, T. H. Tracking the cryptic pumiliotoxins. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* **2004**, *101*, 7841-7842.
75. Daly, J. W.; Garaffo, H. M.; Spande, T. F.; Clark, V. C.; Ma, J.; Ziffer, H.; Cover, J. F. Evidence for an enantioselective pumiliotoxin 7-hydroxylase in dendrobatid poison frogs of the genus *Dendrobates*. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* **2003**, *100*, 11092-11097.
76. Daly, J. W. Marine Toxins and Nonmarine Toxins: Convergence or Symbiotic Organisms? *Journal of Natural Products* **2004**, *67*, 1211-1215.
77. Back, T. G.; Nakajima, K. A Convenient New Route to Piperidines, Pyrrolizidines, Indolizidines, and Quinolizidines by Cyclization of Acetylenic Sulfones with β - and γ -Chloroamines. Enantioselective Total Synthesis of Indolizidines (-)-167B, (-)-209D, (-)-209B, and (-)-207A. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 4543-4552.
78. Overman, L. E.; Robinson, L. A.; Zablocki, J. First Total Synthesis of (+)-Allopumiliotoxin 339A. A Practical Entry to Dendrobatid Alkaloids of the Allopumiliotoxin Class. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 368-369.
79. Sardina, F. J.; Rapoport, H. Enantiospecific Synthesis of Heterocycles from α -Amino Acids. *Chemical Reviews* **1996**, *96*, 1825-1872.
80. Winkler, J. D.; Hershberger, P. M.; Springer, J. P. A Stereoselective Synthesis of the Azaspiroundecane Ring of (-)-Histronicotoxin from (+)-Glutamic Acid. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 5177-5180.
81. Daly, J. W.; Tokuyama, T.; Fujiwara, T.; Highet, R. J.; Karle, I. L. A New Class of Indolizidine Alkaloids from the Poison Frog, *Dendrobates tricolor*. X-ray Analysis of 8-Hydroxy-8-methyl-6-(2'-methylhexylidene)-1-azabicyclo[4.3.0]nonane. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102*, 830-836.
82. Overman, L. E.; Bell, K. L. Enantiospecific Total Synthesis of Dendrobatid Toxin 251D. A Short Chiral Entry to the Cardiac-Active Pumiliotoxin A Alkaloids via Stereospecific Iminium Ion-Vinylsilane Cyclizations. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103*, 1851-1853.
83. Overman, L. E.; Bell, K. L.; Ito, F. Enantioselective Total Synthesis of Pumiliotoxin B and Pumiliotoxin 251D. A General Entry to the Pumiliotoxin A Alkaloids via Stereospecific Iminium Ion-Vinylsilane Cyclizations. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106*, 4192-4201.

84. Fox, D. N. A.; Lathbury, D.; Mahon, M. F.; Molloy, K. C.; Gallagher, T. Enantioselective Synthesis of Pumiliotoxin 251D. A Strategy Employing an Allene-Based Electrophil-Mediated Cyclization. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 2652-2656.
85. Honda, T.; Hoshi, M.; Kanai, K.; Tsubuki, M. Enantioselective Synthesis of Indolizidine Alkaloids: Formal Synthesis of (-)-Swainsonine and of (+)-Pumiliotoxin 251D. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1994**, 2091-2101.
86. Barrett, A. G. M.; Damiani, F. A Formal Synthesis of Pumiliotoxin 251D, via a Highly Diastereoselective Addition of a Titanium Homo-enolate to an L-Proline Derivative. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 1410-1411.
87. Martin, S. F.; Bur, S. K. Vinylogous Mannich Reactions. Stereoselective Formal Synthesis of Pumiliotoxin 251D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8905-8914.
88. Ni, Y.; Zhao, G.; Ding, Y. A novel approach to the enantioselective formal synthesis of pumiliotoxin 251D. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2000**, 3264-3266.
89. Sudau, A.; Münch, W.; Bats, J.-W.; Nubbemeyer, U. Total Synthesis of (+)-Pumiliotoxin 251D. *European Journal of Organic Chemistry* **2002**, 3315-3325.
90. Sudau, A.; Münch, W.; Bats, J.-W.; Nubbemeyer, U. Synthesis of the Bicyclic Core of Pumiliotoxins. *European Journal of Organic Chemistry* **2002**, 3304-3314.
91. O'Mahony, G.; Nieuwenhuyzen, M.; Armstrong, P.; Stevenson, P. J. Rapid Stereoselective Access to Key Pumiliotoxin Precursors from a Common Intermediate. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 3968-3971.
92. Overman, L. E.; Lin, N.-H. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Pumiliotoxin A. *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, *50*, 3670-3672.
93. Lin, N.-H.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M. H.; Robinson, L. A.; Sharp, M. J.; Zablocki, J. Efficient Total Synthesis of pumiliotoxin A and B. Applications of Iodide-Promoted Iminium Ion-Alkyne Cyclization in Alkaloid Construction. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 9062-9072.
94. Overman, L. E.; Sharp, M. J. Enantioselective Total Synthesis of the Pumiliotoxin A Alkaloids via Reductive Iminium Ion-Alkyne Cyclizations. Total Synthesis of (+)-Pumiliotoxin A. *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 901-904.
95. Hirashima, S.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. Total Synthesis of Pumiliotoxin A and 225F. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 9873-9874.
96. Aoyagi, S.; Hirashima, S.; Saito, K.; Kibayashi, C. Convergent Approach to Pumiliotoxin Alkaloids. Asymmetric Total Synthesis of (+)-Pumiliotoxins A, B, and 225F. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 5517-5526.
97. Franklin, A. S.; Overman, L. E. Total Syntheses of Pumiliotoxin A and Allopumiliotoxin Alkaloids. Interplay of Pharmacologically Active Natural

- Products and New Synthetic Methods and Strategies. *Chemical Reviews* **1996**, 96, 505-522.
98. Aoyagi, S.; Wang, T.-C.; Kibayashi, C. Highly Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-Allopumiliotoxin 339A. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, 114, 10653-10654.
 99. Caderas, C.; Lett, R. M.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M. H.; Robinson, L. A.; Sharp, M. J.; Zablocki, J. Enantioselective Total Syntheses of Allopumiliotoxins 267A, 323B', and 339A. Application of Iodide-Promoted Iminium Ion-Alkyne Cyclizations for Forming Allopumiliotoxin A Alkaloids. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, 9073-9082.
 100. Trost, B. M.; Scanlan, T. S. Stereoelectronic Requirements of a Pd(0)-Catalyzed Cyclization. A Synthesis of *allo*-Pumiliotoxin 339B. *Journal of the American Chemical Society* **1989**, 111, 4988-4990.
 101. Huang, P.-Q.; Guo, Z.-Q.; Ruan, Y.-P. A Versatile Approach for the Asymmetric Syntheses of (1*R*,9*aR*)-Epiquinamide and (1*R*,9*aR*)-Homopumiliotoxin 223G. *Organic Letters* **2006**, 8, 1435-1438.
 102. Kibayashi, C.; Aoyagi, S.; Wang, T.-C.; Saito, K.; Daly, J. W.; Spande, T. F. Determination of Absolute Stereochemistry and an Alternative Synthesis of Homopumiliotoxin 223G: Identification on Chiral GC Columns with the Natural Alkaloid. *Journal of Natural Products* **2000**, 63, 1157-1159.
 103. Overman, L. E.; Jessup, P. J. Synthetic Applications of *N*-Acylamino-1,3-dienes. An Efficient Stereospecific Total Synthesis of *dl*-Pumiliotoxin C, and a General Entry to *cis*-Decahydroquinoline Alkaloids. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, 100, 5179-5185.
 104. Hattori, K.; Matsumura, Y.; Miyazaki, T.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. Successive Beckmann Rearrangement-Alkylation Sequence by Organoaluminium Reagents. A Simple Route to *dl*-Pumiliotoxin C. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, 103, 7368-7370.
 105. Bonin, M.; Besselièvre, R.; Grierson, D. S.; Husson, H.-P. 2-Cyano Δ^3 Piperidines VIII: Biometric Approach to the Synthesis of Decahydroquinoline Ring System of Poison-dart Frog Toxins. *Tetrahedron Letters* **1983**, 24, 1493-1496.
 106. Meyers, A. I.; Milot, G. α -Alkylation and Stereochemistry of *cis*- and *trans*-Decahydroquinolines Mediated by the Formamidinium and Boc Activating Groups. Synthesis of Pumiliotoxin C. *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 115, 6652-6660.
 107. Naruse, M.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. Total Synthesis of (-)-Pumiliotoxin C by Aqueous Intramolecular Acylnitroso Diels-Alder Approach. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 9213-9216.
 108. Naruse, M.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. Stereoselective total synthesis of (-)-pumiliotocin C by an aqueous intramolecular acylnitroso Diels-Alder

- approach. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1996**, 1113-1124.
109. Comins, D. L.; Dehghani, A. A Short, Asymmetric Synthesis of (-)-Pumiliotoxin C. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1993**, 1838-1839.
110. Toyota, M.; Asoh, T.; Matsuura, M.; Fukumoto, K. Stereoselective Transformation of Enatiopure Cyclohexenol into cis-Hydrindan. An Enantioselective Formal Total Synthetic Route to (+)-Pumiliotoxin C. *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 8687-8691.
111. Toyota, M.; Takanobu, A.; Fukumoto, K. Inoc Reaction in Alkaloid Synthesis - Stereocontrolled Formal Total Synthesis of (+)-Pumiliotoxin C. *Heterocycles* **1997**, *45*, 147-156.
112. Riechers, T.; Krebs, H. C.; Wartchow, R.; Habermehl, G. Cyclization of 3-Aminoacrylates - Total Synthesis of Pumiliotoxin C and Related Stereoisomeric Compounds. *European Journal of Organic Chemistry* **1998**, 2641-2646.
113. Back, T. G.; Nakajima, K. Enantioselective Synthesis of (-)-Pumiliotoxin C from a Chiral Amino Ester and an Acetylenic Sulfone that Acts as an Alkene Dipole Equivalent. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 6566-6571.
114. Padwa, A.; Heidelbaugh, T. M.; Kuethe, J. T. Using the Pummerer Cyclization-Deprotonation-Cycloaddition Cascade of Imidosulfoxides for Alkaloid Synthesis. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 2368-2378.
115. Oppolzer, W.; Flaskamp, E.; Bieber, L. W. Efficient Asymmetric Synthesis of Pumiliotoxin C via Intramolecular [4+2]-Cycloaddition. *Helvetica Chimica Acta* **2001**, *84*, 141-145.
116. Akashi, M.; Sato, Y.; Mori, M. Synthesis of Pumiliotoxin C from Molecular Nitrogen as a Nitrogen Source. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 7873-7874.
117. Sklenicka, H. M.; Hsung, R. P.; McLaughlin, M. J.; Wei, L.; Gerasyuto, A. I.; Brennessel, W. B. Stereoselective Formal [3+3] Cycloaddition Approach to *cis*-1-Azadecalins and Synthesis of (-)-4a,8a-diepi-Pumiliotoxin C. Evidence for the First Highly Stereoselective 6 π -Electron Electrocyclic Ring Closures of 1-Azatrienenes. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 10435-10442.
118. Girard, N.; Hurvois, J.-P.; Moinet, C.; Toupet, L. Total Synthesis of (\pm)-Pumiliotoxin C: An Electrochemical Approach. *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, 2269-2280.
119. Tokuyama, T.; Yamamoto, J. Histrionicotoxins; Carbon-13 Magnetic Resonance Spectral Assignments and Structural Definition of Further Alkaloids from Poison Frogs (*Dendrobatidae*). *Tetrahedron* **1983**, *39*, 49-53.

120. Corey, E. J.; Arnett, J. F.; Widiger, G. N. A Simple Total Synthesis of (±)-Perhydrohistrionicotoxin. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, *97*, 430-431.
121. Fukuyama, T.; Dunkerton, L. V.; Aratani, M.; Kishi, Y. Synthetic Studies on Histrionicotoxins; A Practical Synthetic Route to (±)-Perhydro- and (±)-Octahydrohistrionicotoxin. *The Journal of Organic Chemistry* **1975**, *40*, 2011-2012.
122. Corey, E. J.; Petrzilka, M.; Ueda, Y. A New Synthetic Route to (±)-Perhydrohistrionicotoxin. *Tetrahedron Letters* **1975**, *49*, 4343-4346.
123. Corey, E. J.; Petrzilka, M.; Ueda, Y. A New Synthetic Route to (±)-Perhydrohistrionicotoxin. *Helvetica Chimica Acta* **1977**, *60*, 2294-2302.
124. Ibuka, T.; Mitsui, Y.; Hayashi, K.; Minakata, H.; Inubushi, Y. A New Stereoselective Synthetic Route to Perhydrohistrionicotoxin. *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 4425-4428.
125. Glanzmann, M.; Karalai, C.; Ostersehl, B.; Schön, U.; Frese, C.; Winterfeldt, E. The Stereochemistry of Spiropiperidine Cyclizations. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2805-2810.
126. Carruthers, W.; Cumming, S. A. Palladium-catalysed Spirocyclisation of 3-Acetoxy-1-(4-aminoalkyl)-cyclohexenes. Synthesis of (±)-Depentylperhydrohistrionicotoxin. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1983**, 360-361.
127. Holmes, A. B.; Russell, K.; Stern, E. S.; Stubbs, M. E.; Wellard, N. K. Formal Synthesis of (±)-Perhydrohistrionicotoxin. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 4163-4166.
128. Tanner, D.; Somfai, P. Stereocontrolled Synthesis of the Histrionicotoxin Ring System. *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 3883-3886.
129. Tanner, D.; Somfai, P. New Routes to Perhydrohistrionicotoxin. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5657-5664.
130. Parsons, P. J.; Angell, R.; Naylor, A.; Tyrell, E. A Novel Approach to the Histrionicotoxin Framework. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1993**, 366-367.
131. Kim, D.; Shim, P. J.; Lee, J.; Park, C. W.; Hong, S. W.; Kim, S. Construction of the Tricyclo[5.3.1.0^{1,5}]undecane System by a Novel Tandem Pinacol Rearrangement-Ene Strategy: A Formal Total Synthesis of (±)-Perhydrohistrionicotoxin. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 4864-4870.
132. Horsley, H. T.; Holmes, A. B.; Davies, J. E.; Goodman, J. M.; Silva, M. A.; Pascu, S. I.; Collins, I. Investigation of conjugate addition/intramolecular nitron dipolar cycloadditions and their use in the synthesis of dendrobatid alkaloid precursors. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2004**, *2*, 1258-1265.

133. Stockman, R. A.; Sinclair, A.; Arini, L. G.; Szeto, P.; Hughes, D. L. A Two-Directional Synthesis of (\pm)-Perhydrohistrionicotoxin. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 1598-1602.
134. Albuquerque, E. X.; Barnard, E. A.; Chiu, T. H.; Lapa, A. J.; Dolly, J. O.; Jansson, S.-E.; Daly, J. W.; Witkop, B. Acetylcholine Receptor and Ion Conductance Modulator Sites at the Murine Neuromuscular Junction: Evidence from Specific Toxin Reactions. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* **1973**, *70*, 949-953.
135. Aratani, M.; Dunkerton, L. V.; Fukuyama, T.; Kishi, Y.; Kakoi, H.; Sugiura, S.; Inoue, S. Synthetic Studies on Histrionicotoxins. A Stereocontrolled Synthesis of (\pm)-Perhydrohistrionicotoxin. *The Journal of Organic Chemistry* **1975**, *40*, 2009-2011.
136. Evans, D. A.; Thomas, E. W. A Formal Synthesis of (\pm)-Perhydrohistrionicotoxin via α -Acylimmonium Ion-Olefin Cyclizations. *Tetrahedron Letters* **1979**, *5*, 411-414.
137. Schoemaker, H. E.; Speckamp, W. N. A Short Stereoselective Synthesis of Perhydrohistrionicotoxin. *Tetrahedron Letters* **1978**, *48*, 4841-4844.
138. Schoemaker, H. E.; Speckamp, W. N. A Novel Synthetic Approach to Perhydrohistrionicotoxin; Stereoselective Synthesis of 1-Aza-Spiranes. *Tetrahedron Letters* **1978**, *17*, 1515-1518.
139. Schoemaker, H. E.; Speckamp, W. N. Stereocontrolled Synthesis of functionalized 1-Azaspirans; Efficient Synthesis of Perhydrohistrionicotoxin. *Tetrahedron* **1979**, *36*, 951-958.
140. Pearson, A. J.; Ham, P.; Rees, D. C. Synthesis of Azaspirocyclic Compounds via Organoiron Complexes. Potential Synthetic Routes to Histrionicotoxin and Cephalotaxus Alkaloids. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 4637-4640.
141. Takahashi, K.; Witkop, B.; Brossi, A. Total Synthesis and Electrophysiological Properties of Natural (-)-Perhydrohistrionicotoxin, its Unnatural (+)-Antipode and their 2-Depentyl Analogs. *Helvetica Chimica Acta* **1982**, *65*, 252-261.
142. Middleton, D. S.; Simpkins, N. S. Synthesis of *N*-Protected Spiroamines Related to Natural Products Using Radical Cyclisations. *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 3865-3868.
143. Carey, S. C.; Aratani, M.; Kishi, Y. A Total Synthesis of d,1-Histrionicotoxin. *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 5887-5890.
144. Stork, G.; Zhao, K. Total Synthesis of (-)-Histrionicotoxin and (-)-Histrionicotoxin 235A. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112*, 5875-5876.
145. Butlin, R. J.; Holmes, A. B.; McDonald, E. Synthesis of Etynylazaspirocycloundecene: Approach to Side Chain Unsaturated Histrionicotoxins. *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 2989-2992.

146. Davison, E. C.; Fox, M. E.; Holmes, A. B.; Roughley, S. D.; Smith, C. J.; Williams, G. M.; Davies, J. E.; Raithby, P. R.; Adams, J. P.; Forbes, I. T.; Press, N. J.; Thompson, M. J. Nitron dipolar Cycloaddition routes to piperidines and indolizines. Part 9. Formal Synthesis of (-)-pinidine and total synthesis of (-)-histrionicotoxin, (+)-Histrionicotoxin and (-)-histrionicotoxin 235A. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2002**, 1494-1514.
147. Smith, C. J.; Holmes, A. B.; Press, N. J. The total synthesis of alkaloids (-) histrionicotoxin 259A, 285C and 285E. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **2002**, 1214-1215.
148. Williams, G. M.; Roughley, S. D.; Davies, J. E.; Holmes, A. B. Synthesis of (-)-Histrionicotoxin by a Tandem Process. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 4900-4901.
149. Brückner, R. *Reaktionsmechanismen; Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*; Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg Berlin Oxford: 1996.
150. Becker, H. G. O.; Berger, W.; Domschke, G.; Fanghänel, E.; Faust, J.; Fischer, M.; Gentz, F.; Gewald, K.; Gluch, R.; Mayer, R.; Müller, K.; Pavel, D.; Schmidt, H.; Schollberg, K.; Schwetlick, K.; Seiler, E.; Zeppenfeld, G. *Organikum; Organisch-chemisches Grundpraktikum*; 20. ed.; Johann Ambrosius Barth Verlag, Hüthig GmbH, Heidelberg Leipzig: 1996.
151. an online reference. *www. organic-chemistry. org* **2006**.


Anlage 1

Taxonomische Ordnung der Pfeilgiftfrösche (*Dendrobatidae*)^{9,10}


Neben der Gattung und der Art ist auch noch das Entdeckungsjahr der jeweiligen Spezies (Jahresangabe in Klammer) angegeben.

Dendrobatidae (10 Gattungen)




































↳ *Allobates* (1 Art)




















































 *Allobates femoralis*











































↳ *Aromobates* (1 Art)

 *Aromobates nocturnus* (1991)

↳ *Colostethus* (128 Arten)

 *Colostethus abditaurantius* (1975)
 *Colostethus agilis* (1985)
 *Colostethus alacris* (1990)
 *Colostethus alagoanus* (1967)
 *Colostethus alessandroi* (2001)
 *Colostethus anthracinus* (1971)
 *Colostethus argyrogaster* (1993)
 *Colostethus atopoglossus* (1997)
 *Colostethus awa* (1995)
 *Colostethus ayarzaguenai* (1997)
 *Colostethus beebei* (1923)
 *Colostethus betancuri* (1991)
 *Colostethus bocagei* (1871)
 *Colostethus borjai* (2000)
 *Colostethus brachistriatus* (1986)
 *Colostethus breviquartus* (1986)
 *Colostethus bromelicola* (1956)
 *Colostethus brunneus* (1887)
 *Colostethus caeruleodactylus* (2001)
 *Colostethus capixaba* (1967)
 *Colostethus capurinensis* (1993)
 *Colostethus carioca* (1967)
 *Colostethus cepedai* (2002)
 *Colostethus cevallosi* (1991)
 *Colostethus chalcopis* (1994)
 *Colostethus chocoensis* (1912)
 *Colostethus conspicuus* (2002)
 *Colostethus crombiei* (2002)
 *Colostethus degranvillei* (1975)
 *Colostethus delatorreae* (1995)
 *Colostethus dunni* (1961)
 *Colostethus dysprosium* (2000)
 *Colostethus edwardsi* (1982)
 *Colostethus elachyhistus* (1971)
 *Colostethus erasmios* (2000)





-  *Colostethus exasperatus* (1988)
-  *Colostethus excisus* (2000)
-  *Colostethus faciopunctulatus* (1991)
-  *Colostethus fallax* (1991)
-  *Colostethus fascianiger* (1998)
-  *Colostethus flotator* (1931)
-  *Colostethus fraterdanieli* (1971)
-  *Colostethus fratisenescus* (2002)
-  *Colostethus fugax* (1993)
-  *Colostethus fuliginosus* (1871)
-  *Colostethus furviventr* (1991)
-  *Colostethus fuscillus* (2002)
-  *Colostethus gasconi* (2002)
-  *Colostethus goianus* (1975)
-  *Colostethus guanayensis* (1997)
-  *Colostethus humilis* (1980)
-  *Colostethus idiomelas* (1991)
-  *Colostethus imbricolus* (1975)
-  *Colostethus infraguttatus* (1898)
-  *Colostethus inguinalis* (1868)
-  *Colostethus insperatus* (2002)
-  *Colostethus jacobuspetersi* (1991)
-  *Colostethus juanii* (1994)
-  *Colostethus kingsburyi* (1918)
-  *Colostethus lacrimosus* (1991)
-  *Colostethus latinasus* (1863)
-  *Colostethus lehmanni* (1971)
-  *Colostethus leopardalis* (1978)
-  *Colostethus littoralis* (1984)
-  *Colostethus lynchi* (1998)
-  *Colostethus machalilla* (1995)
-  *Colostethus maculosus* (1991)
-  *Colostethus mandelorum* (1932)
-  *Colostethus maquipucuna* (1995)
-  *Colostethus marchesianus* (1941)
-  *Colostethus marmoreoventris* (1991)
-  *Colostethus masniger* (2002)
-  *Colostethus mcdiarmidi* (1992)
-  *Colostethus melanolaemus* (2001)
-  *Colostethus mertensi* (1964)
-  *Colostethus mittermeieri* (1991)
-  *Colostethus murisipanensis* (1997)
-  *Colostethus mystax* (1988)
-  *Colostethus nexipus* (1986)
-  *Colostethus nidicola* (2003)
-  *Colostethus nubicola* (1924)
-  *Colostethus olfersioides* (1925)
-  *Colostethus ornatus* (2002)
-  *Colostethus palmatus* (1899)
-  *Colostethus panamensis* (1933)
-  *Colostethus parimae* (1997)






































-  *Colostethus parkerae* (1996)
-  *Colostethus patitae* (2003)
-  *Colostethus peculiaris* (1991)
-  *Colostethus peruvianus* (1941)
-  *Colostethus picacho* (2000)
-  *Colostethus pinguis* (1990)
-  *Colostethus poecilonotus* (1991)
-  *Colostethus praderioi* (1997)
-  *Colostethus pratti* (1899)
-  *Colostethus pseudopalmatus* (2000)
-  *Colostethus pulchellus* (1875)
-  *Colostethus pumilus* (1991)
-  *Colostethus ramirezi* (2000)
-  *Colostethus ramosi* (1971)
-  *Colostethus ranoides* (1918)
-  *Colostethus roraima* (1997)
-  *Colostethus ruizi* (1982)
-  *Colostethus ruthveni* (1997)
-  *Colostethus saltuarius* (2002)
-  *Colostethus saltuensis* (1980)
-  *Colostethus sanmartini* (1986)
-  *Colostethus sauli* (1974)
-  *Colostethus shrevei* (1961)
-  *Colostethus shuar* (1988)
-  *Colostethus stepheni* (1989)
-  *Colostethus subpunctatus* (1899)
-  *Colostethus sumtuosus* (2002)
-  *Colostethus sylvaticus* (1920)
-  *Colostethus talamancae* (1875)
-  *Colostethus tamacuarensis* (1997)
-  *Colostethus tepuyensis* (1997)
-  *Colostethus thorntoni* (1970)
-  *Colostethus toachi* (1995)
-  *Colostethus trilineatus* (1884)
-  *Colostethus undulatus* (2001)
-  *Colostethus utcubambensis* (1994)
-  *Colostethus vanzolinius* (2002)
-  *Colostethus vergeli* (1940)
-  *Colostethus vertebralis* (1899)
-  *Colostethus wayuu* (1999)
-  *Colostethus whymperi* (1882)
-  *Colostethus yaguara* (1991)

↪ ***Cryptophyllobates*** (1 Art)













-  *Cryptophyllobates azureiventris* (1985)











↪ ***Dendrobates*** (41 Arten)

-  *Dendrobates abditus* (1976)
-  *Dendrobates altobueyensis* (1975)
-  *Dendrobates amazonicus* (1999)
-  *Dendrobates arboreus* (1984)













-  *Dendrobates auratus* (1855)
-  *Dendrobates azureus* (1969)
-  *Dendrobates biolat* (1992)
-  *Dendrobates bombetes* (1980)
-  *Dendrobates captivus* (1982)
-  *Dendrobates castaneoticus* (1990)
-  *Dendrobates claudiae* (2000)
-  *Dendrobates duellmani* (1999)
-  *Dendrobates fantasticus* (1884)
-  *Dendrobates flavovittatus* (1999)
-  *Dendrobates fulguritus* (1975)
-  *Dendrobates galactonotus* (1864)
-  *Dendrobates granuliferus* (1958)
-  *Dendrobates histrionicus* (1845)
-  *Dendrobates imitator* (1986)
-  *Dendrobates lamasi* (1992)
-  *Dendrobates lehmanni* (1976)
-  *Dendrobates leucomelas* (1864)
-  *Dendrobates minutus* (1935)
-  *Dendrobates mysteriosus* (1982)
-  *Dendrobates occultator* (1976)
-  *Dendrobates opisthomelas* (1899)
-  *Dendrobates pumilio* (1857)
-  *Dendrobates quinquevittatus* (1864)
-  *Dendrobates reticulatus* (1884)
-  *Dendrobates rubrocephalus* (1999)
-  *Dendrobates sirensis* (1991)
-  *Dendrobates speciosus* (1857)
-  *Dendrobates steyermarki* (1971)
-  *Dendrobates tinctorius* (1799)
-  *Dendrobates truncatus* (1861)
-  *Dendrobates vanzolinii* (1982)
-  *Dendrobates variabilis* (1988)
-  *Dendrobates ventrimaculatus* (1935)
-  *Dendrobates vicentei* (1996)
-  *Dendrobates viridis* (1976)
-  *Dendrobates virolinensis* (1992)

↪ ***Epipedobates*** (27 Arten)









-  *Epipedobates andinus* (1987)
-  *Epipedobates anthonyi* (1921)
-  *Epipedobates bilinguis* (1989)
-  *Epipedobates bolivianus* (1902)
-  *Epipedobates boulengeri* (1909)
-  *Epipedobates braccatus* (1864)
-  *Epipedobates cainarachi* (1989)
-  *Epipedobates erythromos* (1980)
-  *Epipedobates espinosai* (1956)
-  *Epipedobates flavopictus* (1925)
-  *Epipedobates hahneli* (1884)
-  *Epipedobates ingeri* (1970)

-  *Epipedobates labialis* (1874)
-  *Epipedobates macero* (1993)
-  *Epipedobates maculatus* (1873)
-  *Epipedobates myersi* (1981)
-  *Epipedobates parvulus* (1882)
-  *Epipedobates petersi* (1976)
-  *Epipedobates pictus* (1838)
-  *Epipedobates planipaleae* (1998)
-  *Epipedobates pongoensis* (1999)
-  *Epipedobates pulchripectus* (1976)
-  *Epipedobates rubriventris* (1997)
-  *Epipedobates rufulus* (1990)
-  *Epipedobates simulans* (1998)
-  *Epipedobates smaragdinus* (1976)
-  *Epipedobates tricolor* (1899)




↪ ***Mannophryne*** (12 Arten)

-  *Mannophryne caquetio* (1999)
-  *Mannophryne collaris* (1912)
-  *Mannophryne cordilleriana* (1995)
-  *Mannophryne herminae* (1893)
-  *Mannophryne lamarcai* (1999)
-  *Mannophryne larandina* (1991)
-  *Mannophryne neblina* (1956)
-  *Mannophryne oblitterata* (1984)
-  *Mannophryne olmonae* (1983)
-  *Mannophryne riveroi* (1965)
-  *Mannophryne trinitatis* (1888)
-  *Mannophryne yustizi* (1989)






↪ ***Nephelobates*** (8 Arten)

-  *Nephelobates alboguttatus* (1903)
-  *Nephelobates duranti* (1985)
-  *Nephelobates haydeae* (1978)
-  *Nephelobates mayorgai* (1980)
-  *Nephelobates meridensis* (1973)
-  *Nephelobates molinarii* (1985)
-  *Nephelobates orostoma* (1978)
-  *Nephelobates serranus* (1985)

↪ ***Phobobates*** (3 Arten)

-  *Phobobates (Epipedobates) bassleri* (1941)
-  *Phobobates (Epipedobates) silverstonei* (1979)
-  *Phobobates (Epipedobates) trivittatus* (1824)

↪ ***Phyllobates*** (5 Arten)

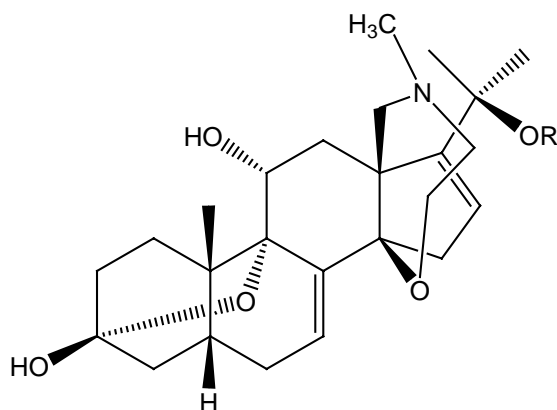
-  *Phyllobates aurotaenia* (1913)
-  *Phyllobates bicolor* (1841)
-  *Phyllobates lugubris* (1857)
-  *Phyllobates terribilis* (1978)
-  *Phyllobates vittatus* (1893)

Anlage 2

Alkaloide aus Amphibienhaut⁶

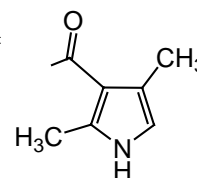
Aus Amphibienhaut wurden mehr als 800 verschiedene Substanzen extrahiert, von denen jedoch noch nicht alle abschließend charakterisiert worden sind. Zur Benennung der erhaltenen Substanzen werden diese mit ihrer Molekülmasse und wenn notwendig mit einem Buchstabenzusatz versehen. Des Weiteren sind sie unterschiedlichen Alkaloidklassen zugeordnet. Diese Zuordnung beruht auf der Struktur des jeweiligen Grundgerüsts. Bei Substanzen, die in der Haut von Dendrobatiden vorkommen, ist deren Bezeichnung blau dargestellt.

Batrachotoxine (BTX)



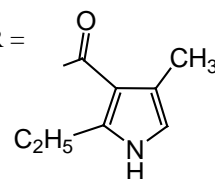
(-)-Batrachotoxinin A R = H

(-)-Batrachotoxin R =

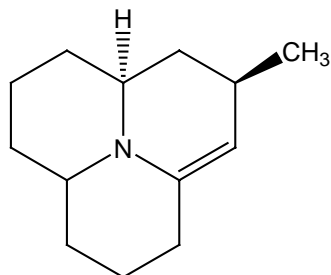


Homobatrachotoxin

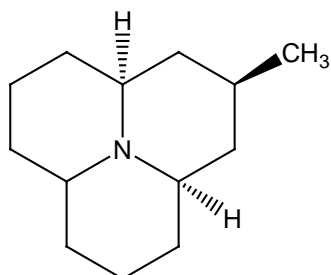
R =



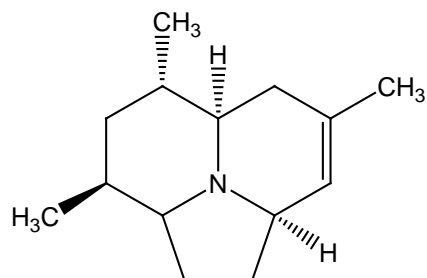
Dreiringstrukturen



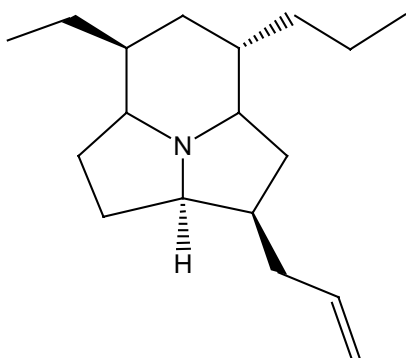
191B
Propylein



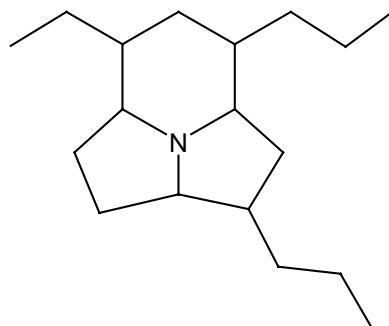
193C
Precoccinellin



205B

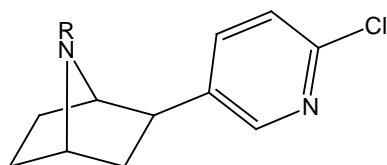


261C



263G

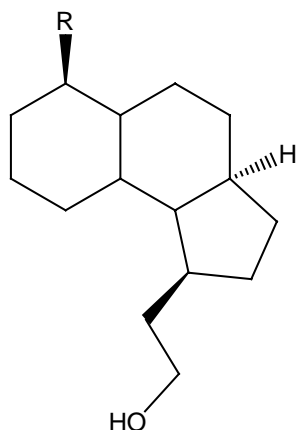
Epibatidine



Funktioneller Rest R der Epibatidine

	R
208/210	H
222/224A	CH ₃
308/310	COC ₄ H ₉ O (OH)

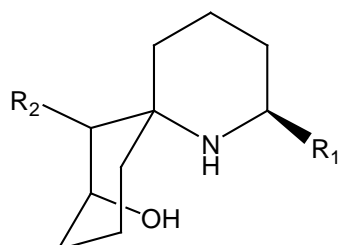
Gephyrotoxine



Funktioneller Rest R der Gephyrotoxine (**GTX**)

GTX	R
287C	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{CH}$
289B	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$

Histrionicotoxine (HTX)



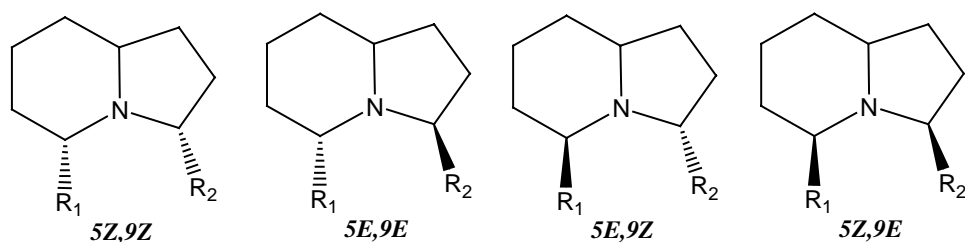
Funktionelle Reste R₁ und R₂ der Histrionicotoxine (**HTX**)

HTX	R ₁	R ₂
235A	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}=\text{CH}_2$
237F	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	$\text{CH}=\text{CH}_2$
239H	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	C_2H_5
259A	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{CH}$
261A	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$
263C	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$
265E	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$
283A	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{CH}$	$\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{CH}$
285A	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	$\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{CH}$
285B	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{CH}$	$\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$
285C	$(\text{CH}_2)_3\text{C}\equiv\text{CH}$	$\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{CH}$
285E	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{CH}$

287A	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	$\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$
287B	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$
287D	$(\text{CH}_2)_3\text{C}\equiv\text{CH}$	$\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$
291A	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Indolizidine

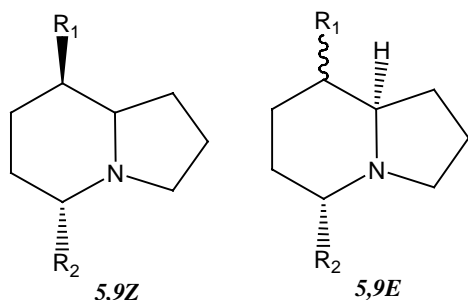
3,5-Disubstituierte Indolizidine



Funktionelle Reste R_1 und R_2 der 3,5-disubstituierten Indolizidine (**3,5-I**)

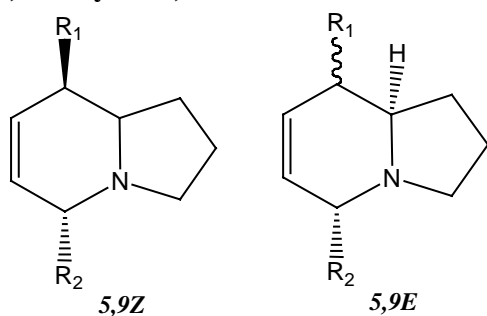
3,5-I		R_1	R_2
167E	5Z,9Z	CH_3	C_2H_5
181A		C_2H_5	C_2H_5
195B	alle vier Strukturen	CH_3	$n\text{-C}_4\text{H}_9$
211E	5E,9E	CH_3	$\text{C}_4\text{H}_9\text{O (OH)}$
221H	5E,9E	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	$\text{C}_4\text{H}_7^{\text{a}}$
223AB	alle vier Strukturen	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$
223R		CH_3	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$
223Z		$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	C_2H_5
237E		$\text{C}_5\text{H}_9\text{O (OH)}$	C_2H_5
239AB	5E,9E	$(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$
239CD	5E,9E	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	$(\text{CH}_2)_4\text{OH}$
239E		$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O (OH)}$	C_2H_5
239Q	5Z,9Z	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{O (OH)}$
247C	5E,9E	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$
249A	5Z,9Z	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$
249R		$n\text{-C}_3\text{H}_7$	C_6H_{11}
253T		$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{O (OH)}$
265M		C_5H_9	$\text{C}_4\text{H}_9\text{O (OH)}$
271F	5E,9E	$(\text{CH}_2)_3\text{C}\equiv\text{CH}$	$(\text{CH}_2)_4\text{C}\equiv\text{CH}$
275C	5Z,9Z	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}_2$

^a Es wird eine *trans*-Doppelbindung vermutet.

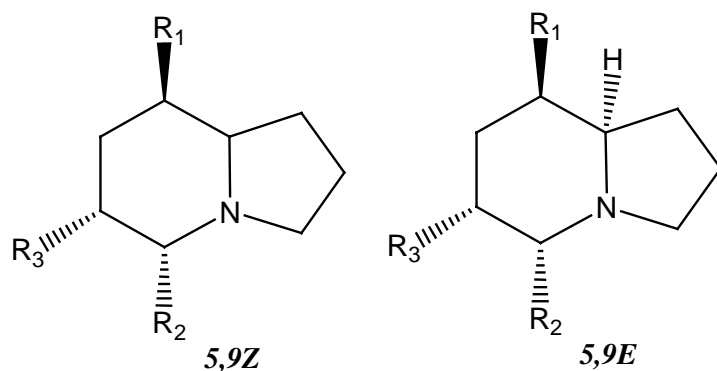
5,8-Disubstituierte IndolizidineFunktionelle Reste R_1 und R_2 der 5,8-disubstituierten Indolizidine (**5,8-I**)

5,8-I		R_1	R_2
167A	5,9Z	CH ₃	C ₂ H ₅
181B		CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇
193E		C ₂ H ₅	CH ₂ CH=CH ₂
195I		CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉
197C	5,9Z	CH ₂ OH	<i>n</i> -C ₃ H ₇
203A	5,9Z > 5,9E	CH ₃	CH ₂ CH=CHC≡CH
205A	5,9Z	CH ₃	(CH ₂) ₃ C≡CH
207A	5,9Z	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH=CH ₂
207Q		<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₂ CH=CH ₂
209B	5,9Z	CH ₃	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁
209I	5,9Z	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇
209S		CH ₃	C ₄ H ₇ O
217B	5,9Z	C ₂ H ₅	CH ₂ CH=CHC≡CH
219F	5,9Z	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃ C≡CH
219J		C ₄ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇
219L	5,9Z	C ₂ H ₅	CH ₂ CH=CHCH=CH ₂
221A		CH ₃	(CH ₂) ₄ CH=CH ₂
221I	5,9Z	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₂ CH=CHCH ₂
221K		<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₂ CH=CH ₂
221Y	5,9Z	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃ CH=CH ₂
223D		CH ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃
223J	5,9Z	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₄ H ₉
223V	5,9Z	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₃ H ₇
223AA		C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁
225D		CH ₃	C ₅ H ₁₁ O (OH)
225M		C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ O (OH)
231C	5,9Z	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH=CHC≡CH
231G		CH ₃	C ₇ H ₉
233D	5,9Z	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH=CHCH=CH ₂
233M	5,9Z	CH ₃	(CH ₂) ₅ C≡CH

235B'	5,9Z	CH ₃	(CH ₂) ₅ CH=CH ₂
235B''	5,9Z	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH=CHCH ₂ CH ₃
235Z		CH ₃	C ₃ H ₇ O (OH)
237D	5,9Z	CH ₃	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅
237H	5,9Z	C ₂ H ₅	C ₅ H ₉ O (OH)
239C	5,9Z	C ₄ H ₉ O (OH)	<i>n</i> -C ₃ H ₇
239D		<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₄ H ₉ O (OH)
239G		CH ₃	C ₆ H ₁₃ O (OH)
239U		C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁ O (OH)
241F	5,9Z	(CH ₂) ₂ C≡CH	CH ₂ CH=CHC≡CH
243B		C ₄ H ₅	C ₅ H ₇
243C	5,9Z	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH=CHC≡CH
243D	5,9Z	C ₂ H ₅	CH=CHCH ₂ CH=CHC≡CH <i>E,Z</i>
245B	5,9Z	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃ C≡CH
245C	5,9Z	C ₂ H ₅	CH=CH(CH ₂) ₃ C≡CH <i>E</i>
245D		CH ₃	(CH ₂) ₄ CH=CHC≡CH
245I		C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃ CH=CHC≡CH
245N		C ₄ H ₅	C ₅ H ₉
247E	5,9Z	C ₄ H ₇	(CH ₂) ₃ CH=CH ₂
247F	5,9Z	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₅ C≡CH
249J	5,9Z	C ₄ H ₅	C ₄ H ₉ O (OH)
249L		CH ₃	C ₇ H ₁₁ O
249O		(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	<i>n</i> -C ₅ H ₇
251B	5,9Z	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH=CHCHOHC≡CH <i>Z</i>
251N	5,9Z > 5,9E	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁
251U	5,9Z	CH ₃	C ₇ H ₁₃ O (=O)
253B	5,9Z	CH ₃	C ₇ H ₁₅ O (OH)
257C		CH ₃	C ₉ H ₁₁
259B	5,9E	CH ₃	C ₅ H ₁₀ CH=CHC≡CH
261D		CH ₃	C ₉ H ₁₅
263F		CH ₃	C ₉ H ₁₇
263K		C ₄ H ₉ O (OH)	C ₅ H ₇
263P		C ₂ H ₅	C ₇ H ₁₁ O
265P		<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃
267E		C ₄ H ₉ O (OH)	C ₄ H ₇ O (=O)
267S		<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₅ H ₁₁ O (OH)
269H		CH ₃	C ₇ H ₁₅ O ₂ (2 OH)
269I		CH ₃	C ₇ H ₁₅ O ₂ (CH ₂ OH, OH)
271A	5,9Z	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃ CH=CHC≡CH
273B		(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃ CH=CHCH=CH ₂
273C		C ₂ H ₅	C ₉ H ₁₃
275F		(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₅ CH=CH ₂
279D	5,9Z	CH ₃	C ₉ H ₁₇ O (OH)
281I		CH ₃	C ₉ H ₁₉ O (OH)
281O		C ₄ H ₉ O ₂ (2 OH)	C ₅ H ₉
291H		C ₄ H ₇	C ₇ H ₁₃ O
295A		CH ₃	C ₁₀ H ₂₁ O (OH)
297E		CH=CH ₂	C ₇ H ₁₅ O ₃

6,7-Dehydro-5,8-disubstituierte IndolizidineFunktionelle Reste R_1 und R_2 der 6,7-dehydro-5,8-disubstituierten Indolizidine (**De-5,8-I**)

De-5,8-I		R_1	R_2
179	5,9Z	CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇
191H		CH ₃	C ₄ H ₇
201A		CH ₃	CH ₂ CH=CHC≡CH
207E	5,9Z	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇
219G	5,9Z	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₂ CH=CHCH ₃
221J		<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₄ H ₉
221O		CH ₃	C ₅ H ₉ O (=O)
221V	5,9Z	C ₅ H ₉	CH ₂ OH
231L		CH ₃	C ₇ H ₁₁
233E		CH ₃	(CH ₂) ₅ CH=CH ₂
233J		<i>n</i> -C ₄ H ₉	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂
235Q		CH ₃	C ₆ H ₁₁ O (=O)
237P		CH ₃	C ₆ H ₁₃ O (=O)
243F		C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃ CH=CHC≡CH
245F	5,9Z	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₅ C≡CH
245H	5,9Z	(CH ₂) ₂ C≡CH	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁
245L		C ₄ H ₇	C ₅ H ₉
249K	5,9Z	CH ₃	C ₇ H ₁₃ O (=O)
249S		CH ₂ OH	C ₆ H ₉ O
249T		CH ₃	C ₇ H ₁₃ O (OH)
249W		<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁
251P	5,9Z	CH ₃	C ₇ H ₁₅ O (OH)
263L		<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₅ H ₉ O (=O)
263O		C ₂ H ₅	C ₇ H ₁₃ O
265F		C ₄ H ₉ O (OH)	C ₄ H ₇ O
265T		<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₅ H ₁₁ O (OH)
265Y		C ₅ H ₁₁ O (OH)	<i>n</i> -C ₄ H ₉
269D	5,9Z	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃ CH=CHC≡CH
275D		C ₂ H ₅	(CH ₂) ₄ CH=CH(CH ₂) ₂ CH ₃

5,6,8-trisubstituierte Indolizidine

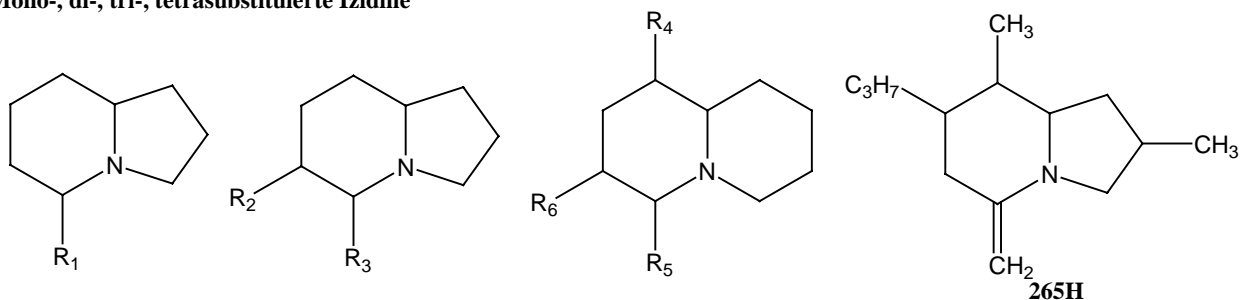
Funktionelle Reste R_1 , R_2 und R_3 der 5,6,8-trisubstituierten Indolizidine (**5,6,8-I**)

5,6,8-I		R_1	R_2	R_3
193G		CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
195D		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
195G		CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₃
197G		C ₂ H ₅ O (OH)	CH ₃	CH ₃
197H		CH ₂ OH	C ₂ H ₅	CH ₃
207C		CH ₃	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	CH ₃
209C		CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₃
209E		C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₃
211L		CH ₃	C ₃ H ₇ O (OH)	CH ₃
211M		C ₃ H ₇ O (OH)	CH ₃	CH ₃
217G		CH ₃	CH ₂ CH=CHC≡CH	CH ₃
219N		CH ₃	C ₅ H ₇	CH ₃
221P		CH=CH ₂	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅
221Q		CH ₃	(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	CH ₃
221T		<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
221U		C ₂ H ₅	CH ₂ CH=CH ₂	C ₂ H ₅
223A	5,9Z	C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅
223C		CH ₃	C ₄ H ₇ O	CH ₃
223X		C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₃
225K		CH ₂ OH	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₃
225L		CH ₃	C ₄ H ₉ O (OH)	CH ₃
231B	5,9Z	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH=CHC≡CH	CH ₃
231K		C ₂ H ₅	CH ₂ CH=CHC≡CH	CH ₃
233G		CH ₃	(CH ₂) ₄ C≡CH	CH ₃
233L		C ₂ H ₅	C ₅ H ₇	CH ₃
235E	5,9Z	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₃
237C		<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₃
237L		C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₂ H ₅
237M	5,9E	CH ₂ OH	C ₅ H ₉	CH ₃
237N		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂ OH	C ₂ H ₅
237S		CH ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	CH ₃
239W		<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₂ OH	<i>n</i> -C ₃ H ₇

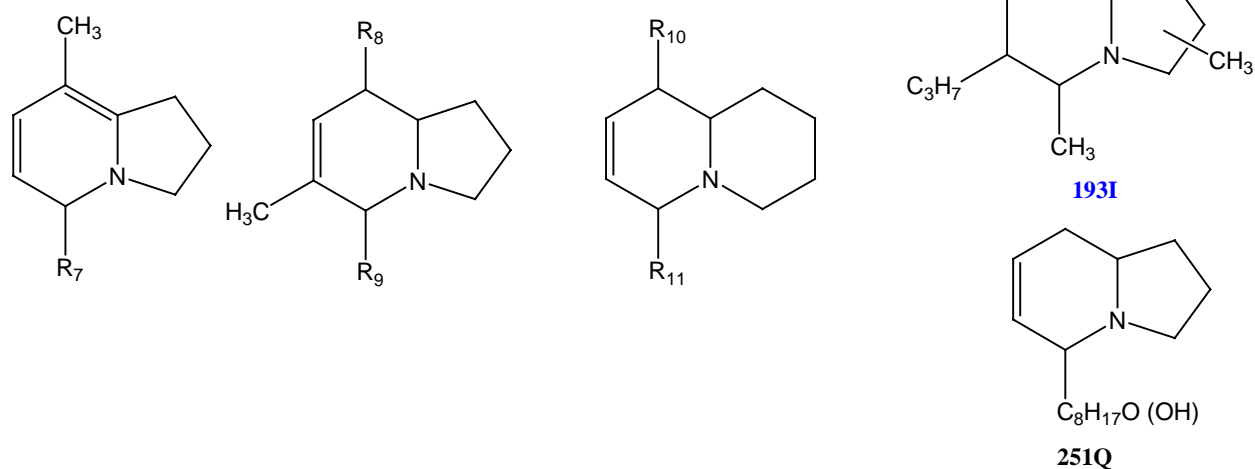
245G		CH ₃	(CH ₂) ₂ CH=CHC≡CH	C ₂ H ₅
247B		CH ₂ CH=CH ₂	C ₅ H ₉	CH ₃
249C	5,9E	CH ₃	C ₇ H ₁₃	CH ₃
249H	5,9E	C ₂ H ₅	C(C ₂ H ₅)=CHC ₂ H ₅ E	CH ₃
249U		CH ₃	C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅
251M		C ₂ H ₅	n-C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅
251S		CH ₃	C ₆ H ₁₁ O (OH)	CH ₃
251T		CH ₃	C ₇ H ₁₅	CH ₃
251V		n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇
253H		C ₂ H ₅ O (OH)	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅
253K		CH ₃	C ₆ H ₁₃ O (OH)	CH ₃
253P		C ₃ H ₇ O (OH)	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅
253V		C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁ O (OH)	CH ₃
257E		C ₄ H ₇	CH ₂ CH=CHC≡CH	CH ₃
259C	5,9E	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH=CHC≡CH	CH ₃
261B		CH ₃	C ₈ H ₁₃	CH ₃
263A	5,9E	CH ₃	C ₈ H ₁₅	CH ₃
263D		CH ₃	C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅
265I		CH ₃	C ₆ H ₁₁ O	CH ₃
265L	5,9E	CH ₃	C ₇ H ₁₃ O (OH)	CH ₃
265O		CH ₂ OH	C ₇ H ₁₃	CH ₃
265U	5,9E	CH ₃	C ₇ H ₁₃ O (OH)	CH ₃
267J		C ₂ H ₅ O (OH)	n-C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅
267R		CH ₂ OH	n-C ₇ H ₁₅	CH ₃
267T		C ₂ H ₅ O (OH)	n-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉
267U	5,9Z	C ₃ H ₇ O (OH)	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇
267W		CH ₃	C ₆ H ₁₁ O ₂	CH ₃
273A	5,9Z	CH ₃	(CH ₂) ₅ CH=CHC≡CH	CH ₃
275E'	5,9E	CH ₃	(CH ₂) ₅ CH=CHCH=CH ₂	CH ₃
275E''	5,9E	CH ₃	(CH ₂) ₇ C≡CH	CH ₃
277C		n-C ₄ H ₉	C ₅ H ₉	C ₂ H ₅
277E'	5,9E	CH ₃	(CH ₂) ₇ CH=CH ₂	CH ₃
277E''	5,9E	CH ₃	C ₉ H ₁₇	CH ₃
279F		CH ₃	C ₈ H ₁₅ O (OH)	CH ₃
281H	5,9E	CH ₃	C ₈ H ₁₇ O (OH)	CH ₃
281M		C ₃ H ₅ O (OH)	C ₅ H ₁₁ O (OH)	CH ₃
293C	5,9E	CH ₃	C ₉ H ₁₇ O (OH)	CH ₃
341C		C ₇ H ₁₅ O ₂	C ₄ H ₉ O (OH)	CH ₃
353B	5,9E	C ₇ H ₁₃ O (OH) oder C ₆ H ₁₁ O ₂	C ₄ H ₇ O ₂ oder C ₅ H ₁₁ O (OH)	C ₂ H ₅

Izidine (hypothetische Strukturen)

Mono-, di-, tri-, tetrasubstituierte Izidine



Dehydroizidine



Funktioneller Rest R_1 der monosubstituierten Izidine

		R_1
167B	5,9Z	$n\text{-C}_3\text{H}_7$
195H		$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$
209D	5,9Z	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$

Funktionelle Reste R_2 und R_3 der disubstituierten Izidine

	R_2	R_3
193J	CH_3	C_4H_7
195K	C_2H_5	$n\text{-C}_3\text{H}_7$
209N	CH_3	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$
245O	CH_3	C_8H_{11}

Funktionelle Reste R₄, R₅ und R₆ der trisubstituierten Izidine

	R ₄	R ₅	R ₆
209L	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃
265C	C ₃ H ₅ O (OH)	C ₄ H ₇	C ₂ H ₅
277I	C ₃ H ₅	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	CH ₃

Funktioneller Rest R₇ der Dehydroizidine

	R ₇
191D	<i>n</i> -C ₄ H ₉
205F	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁
205G	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁
207T	C ₄ H ₉ O (OH)
221R	C ₅ H ₁₁ O (OH)

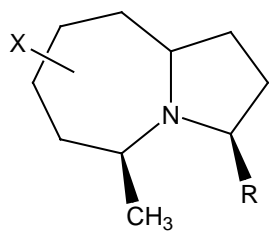
Funktionelle Reste R₈ und R₉ der Dehydromonomethylizidine

	R ₈	R ₉
219H	CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉
221E	CH ₃	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁
243I	C ₃ H ₃	C ₅ H ₉
243J	C ₃ H ₅	C ₅ H ₇
247G	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₅ H ₉
247J	C ₃ H ₅	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁
263I	C ₃ H ₅	C ₅ H ₁₁ O
263Q	C ₄ H ₇ O	<i>n</i> -C ₄ H ₉

Funktionelle Reste R₁₀ und R₁₁ der Dehydroizidine

	R ₁₀	R ₁₁
207V	CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉
215	CH ₃	CH ₂ CH=CHC≡CH
231H	CH ₃	(CH ₂) ₄ C≡CH

Lehmizidine (Lehm)

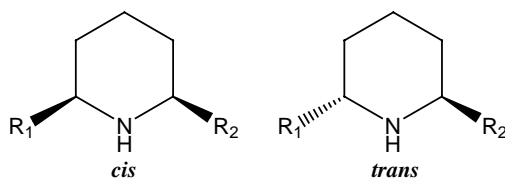


Funktionelle Reste R und X der Lehmizidine

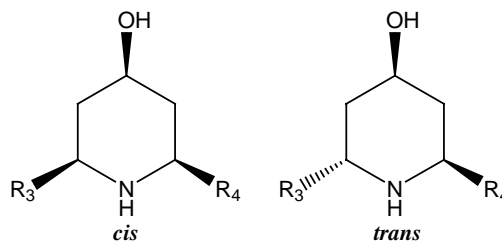
Lehm	R	X
275A	$(\text{CH}_2)_7\text{C}\equiv\text{CH}$	H
275G	$(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$	H
277A	$(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}_2$	H
289A	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}$ (=O, $\text{C}\equiv\text{CH}$)	H
289D	$(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{CH}$	OH
291C	$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}$	H
291F	$(\text{CH}_2)_7\text{C}\equiv\text{CH}$	OH
293F	$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}$ (=O)	H
293I	$(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}_2$	OH

Piperidine

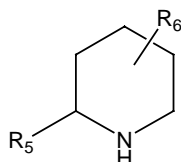
2,6-Disubstituierte Piperidine



4-Hydroxy-2,6-disubstituierte Piperidine



hypothetische disubstituierte Piperidine



Funktionelle Reste R_1 und R_2 der 2,6-disubstituierten Piperidine (**2,6-Pip**)

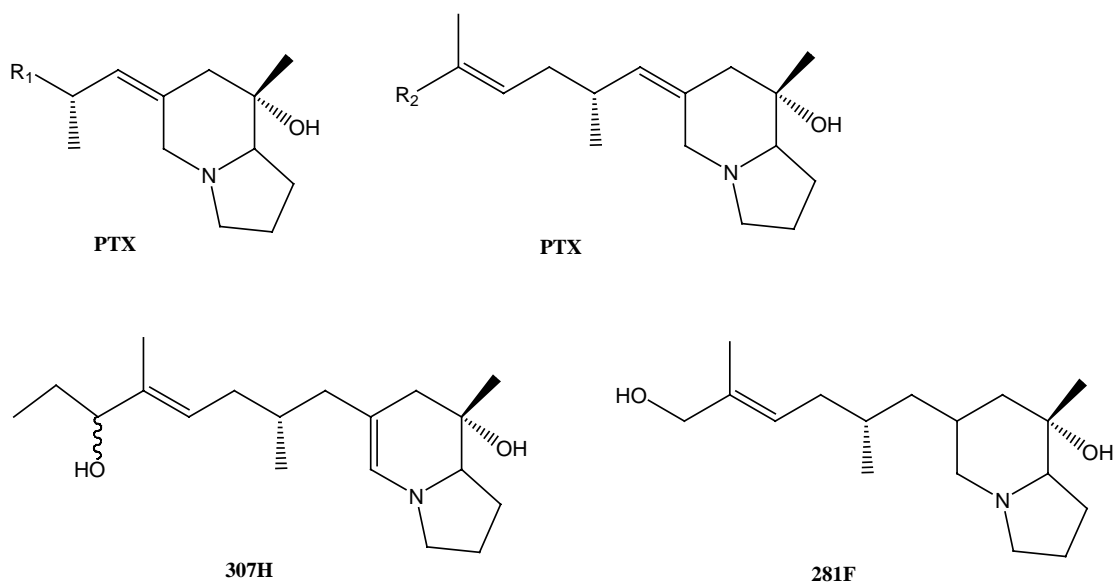
2,6-Pip		R_1	R_2	
197E		CH ₃	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	
197F		C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	
211D	<i>cis</i> / <i>trans</i>	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	
211I		<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	<i>n</i> -C ₄ H ₉	
211J		CH ₃	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	<i>N</i> -Methyl
221L		CH ₃	C ₉ H ₁₅	
223K		CH ₃	C ₉ H ₁₇	
225B		<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	
225I		CH ₃	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	
237J		CH ₃	C ₁₀ H ₁₉	
239I		<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	
239L	<i>cis</i> / <i>trans</i>	CH ₃	C ₉ H ₁₇ O (=O)	
239O		<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	
241G		CH ₃	C ₈ H ₁₅ O ₂ (OH, =O)	
253J		CH ₃	<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃	
253U		<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	
255C		<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₆ H ₁₁ O ₂ (OH, =O)	
255D		<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	C ₅ H ₉ O ₂ (OH, =O)	
267K	<i>cis</i> / <i>trans</i>	CH ₃	C ₁₁ H ₂₁ O (=O)	
267X		CH ₃	C ₁₁ H ₂₁ O (OH)	
269C	<i>trans</i>	CH ₃	C ₁₁ H ₂₃ O (OH)	

Funktionelle Reste R_3 und R_4 der 4-hydroxy-2,6-disubstituierten Piperidine (**Pip**)

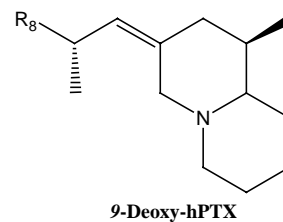
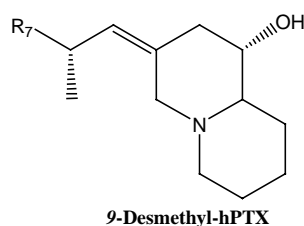
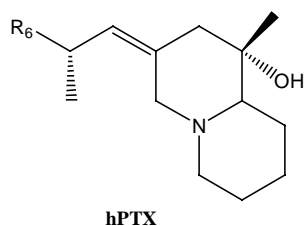
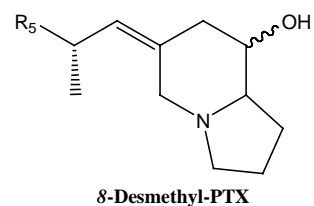
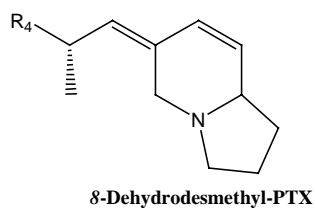
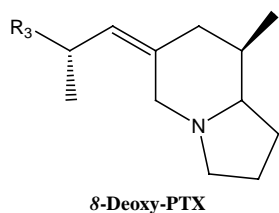
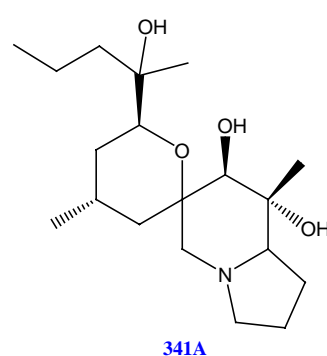
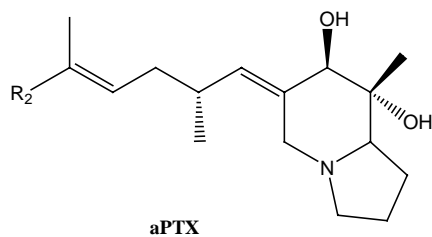
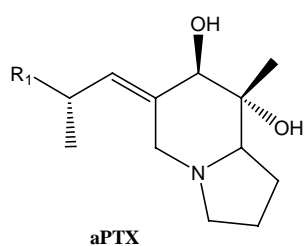
Pip		R_3	R_4
213A	<i>trans</i>	CH ₃	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅
213B		<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁
241D	<i>cis</i>	CH ₃	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉
255A		CH ₃	C ₉ H ₁₇ O (=O)

Funktionelle Reste R₅ und R₆ hypothetischer disubstituierter Piperidine (**Pip**)

Pip	R ₃	R ₄
183A	C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁
185	CH ₃	C ₅ H ₁₁ O (OH)

Pumiliotoxine (PTX)Funktionelle Reste R₁ und R₂ der Pumiliotoxine (**PTX**)

PTX	R ₁	PTX	R ₂
209F	CH ₃	275H	CH=CH ₂
223U	C ₂ H ₅	277B	CHO
225F	CH ₂ OH	277G	C ₂ H ₅
237A	<i>n</i> -C ₃ H ₇	281F	siehe angegebene Struktur
251D	<i>n</i> -C ₄ H ₉	289C	CH=CHCH ₃
253F	CH ₂ CHOCH ₃	291G	<i>n</i> -C ₃ H ₇
265D	C ₄ H ₇ O (OH)	293E	CHOHCH ₃
265G	(CH ₂) ₂ COCH ₃	305B	COCH ₂ CH ₃
267C	(CH ₂) ₂ CHOHCH ₃	305D	CH=CHCH ₂ OH
281A	C ₅ H ₁₁ O (OH)	307A	CHOHCH ₂ CH ₃ 15 <i>R</i>
295D	C ₅ H ₉ O ₂	307G	CH ₂ CHOHCH ₃
295F	C ₆ H ₁₃ O (OH)	307H	siehe angegebene Struktur
297B	C ₅ H ₁₁ O ₂ (2 OH)	323A	threo-CHOHCHOHCH ₃ 15 <i>R</i> ,16 <i>R</i>
307B	CH ₂ CHOHC(CH ₃)=CHCH ₂ CH ₃		
307F	CH ₂ COCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃		
307F'	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)COCH ₂ CH ₃		
309A	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CHOHCH ₂ CH ₃		
325B	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CHOHCHOHCH ₃		
353A	C ₉ H ₁₉ O ₂ (2 OH)		

Weitere Pumiliotoxinderivate

Funktionelle Reste weiterer Pumiliotoxinderivate

Allopumiliotoxin (aPTX)

aPTX	R ₁	aPTX	R ₂
225E	CH ₃	293K	CHO
237B	CH=CH ₂	305C	CH=CHCH ₃
241H	CH ₂ OH	307C	<i>n</i> -C ₃ H ₇
251I	CH ₂ CH=CH ₂	321C	COCH ₂ CH ₃
253A	<i>n</i> -C ₃ H ₇	323B	CHOHCH ₂ CH ₃ 15 <i>R</i>
267A	<i>n</i> -C ₄ H ₉	339A	CHOHCHOHCH ₃
293N	C ₅ H ₇ O	341A	siehe abgebildete Struktur
297A	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	341B	Isomer von 341A
305A	CH=CHCH=C(CH ₃)CH ₂ CH ₃	357A	Hydroxy-341A
309D	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃		
325A	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CHOHCH ₂ CH ₃		

8-Deoxypumiliotoxin

	R ₃
193H	CH ₃
235V	C ₄ H ₉
251H	(CH ₂) ₂ CHOHCH ₃
265X	(CH ₂) ₃ CHOHCH ₃
281B	(CH ₂) ₂ CHOHCHOHCH ₃
281N	CH ₂ CHOHCHOHCH ₂ CH ₃
289E	CH ₂ CH=C(CH ₃)COCH ₂ CH ₃
291E	CH ₂ CH=C(CH ₃)CHOHCH ₂ CH ₃
293D	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CHOHCH ₂ CH ₃
295C	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CHOHCH ₂ OH
309H	C ₇ H ₁₅ O ₂ (1 OH)
309J	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)(CHOH) ₂ CH ₃

8-Dehydridesmethylpumiliotoxin

	R ₄
221F	CH ₂ CHOHCH ₃
233F	(CH ₂) ₂ COCH ₃
235C	(CH ₂) ₂ CHOHCH ₃
251G	CH ₂ CHOHCHOHCH ₃

8-Desmethylpumiliotoxin

	R ₅
249G	C ₅ H ₉
263N	C ₆ H ₁₁
265V	C ₆ H ₁₃

Homopumiliotoxin (hPTX)

hPTX	R ₆
223G	CH ₃
239M	CH ₂ OH
251R	<i>n</i> -C ₃ H ₇
265N	<i>n</i> -C ₄ H ₉
267P	CH ₂ CHOHCH ₃
281K	(CH ₂) ₂ CHOHCH ₃
317	C ₇ H ₉ O
319A	CH ₂ CH=C(CH ₃)CH ₂ COCH ₃
319B	(CH ₂) ₂ C(CH ₃)=CHCOCH ₃
319D	CH ₂ CH=C(CH ₃)COCH ₂ CH ₃
321B	CH ₂ CH=C(CH ₃)CH ₂ CHOHCH ₃
321D	CH ₂ CH=C(CH ₃)CHOHCH ₂ CH ₃
321E	CH ₂ COCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
323E	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CHOHCH ₂ CH ₃
335	CH ₂ CH=C(CH ₃)CHOH(CH ₂) ₂ CH ₃
337A	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CHOH(CH ₂) ₂ CH ₃
337B	CH ₂ CH=C(CH ₃)(CHOH) ₂ CH ₃
353C	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)(CHOH) ₂ CH ₂ CH ₃

9-Desmethylhomopumiliotoxin (9-Desmethyl-hPTX)

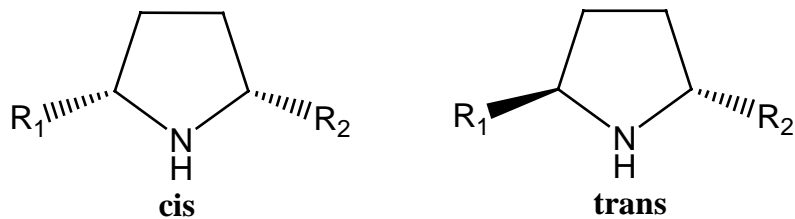
	R ₇
209H	CH ₃
267N	(CH ₂) ₂ CHOHCH ₃
323C	CH ₂ CH=C(CH ₃)CHOHCHOHCH ₃
339C	C ₇ H ₁₃ O ₃

9-Deoxyhomopumiliotoxin (9-Deoxy-hPTX)

	R ₈
193F	H
207O	CH ₃
251W	CH ₂ CHOHCH ₃

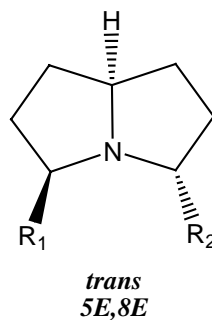
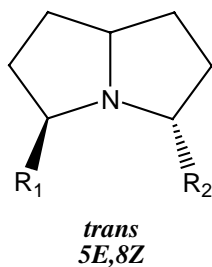
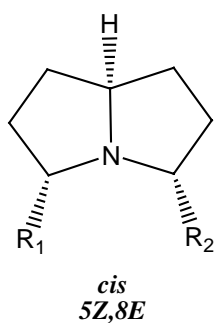
Pyrrolidine

2,5-Disubstituierte Pyrrolidine



Funktionelle Reste R_1 und R_2 der 2,5-disubstituierten Pyrrolidine (**2,5-Pyr**)

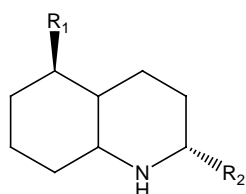
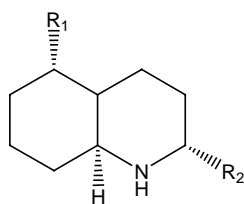
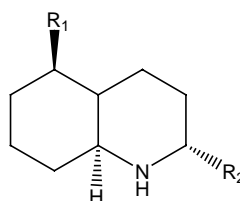
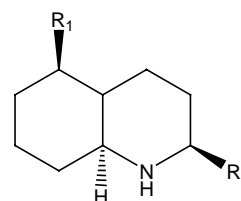
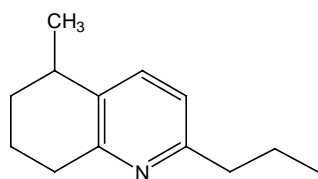
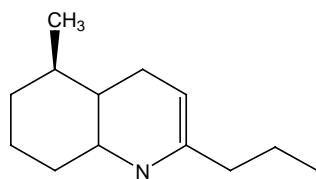
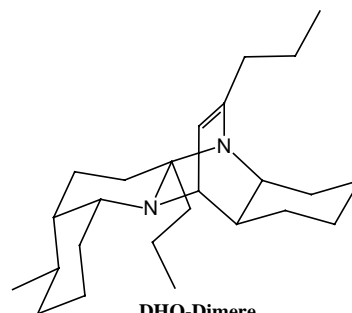
2,5-Pyr		R_1	R_2
183B		$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$
197B	<i>trans</i>	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$
223N		C_6H_{11}	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$
225C		$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_7\text{H}_{15}$
225H	<i>cis /trans</i>	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$
235F		C_7H_{13}	C_5H_9
253I	<i>trans</i>	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	$n\text{-C}_7\text{H}_{15}$
277D		C_6H_{11}	C_9H_{17}
279G		$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	C_9H_{17}

Pyrrolizidine

Funktionelle Reste R_1 und R_2 der 3,5-disubstituierten Pyrrolizidine (**3,5-P**)

3,5-P		R_1	R_2
167F		CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇
195F	<i>cis</i>	CH ₃	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁
209K		CH ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃
209Q		C ₃ H ₅ O	<i>n</i> -C ₃ H ₇
223B	<i>cis /trans</i>	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉
223H	<i>cis /trans</i>	CH ₃	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅
223M	<i>cis /trans</i>	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁
237G	<i>cis</i>	CH ₃	(CH ₂) ₄ COCH ₂ CH ₃
237R		CH ₃	C ₇ H ₁₃ O (OH)
239K	<i>cis /trans</i>	CH ₃	C ₇ H ₁₅ O (OH)
239R		<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₅ H ₁₁ O (OH)
239Y		<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₄ H ₉ O (OH)
247I		C ₄ H ₇	C ₆ H ₁₁
249I		<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₆ H ₁₁
249X		<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₇ H ₁₃
251K	<i>cis /trans</i>	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃
251O	<i>trans</i>	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅
265J	<i>cis /trans</i>	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₆ H ₁₁ O (=O)
265W		<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₇ H ₁₃ O
267H	<i>cis</i>	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₇ H ₁₅ O (OH)

Chinoline

*cis*-DHQ*trans*-DHQ5-*epi-trans*-DHQ2-*epi-cis*-DHQTetrahydroquinolin
189
(vermutete Struktur)Octahydroquinolin
193D
(vermutete Struktur)DHQ-Dimere
384A / 384B (vermutet)
verwandte Strukturen: 380, 382
verwandte hydroxylierte Strukturen: 396, 398, 400

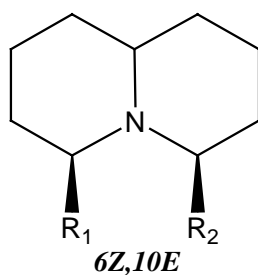
Funktionelle Reste R₁ und R₂ der Decahydroquinoline (DHQ)

DHQ		R ₁	R ₂	
181D		CH ₃	C ₂ H ₅	
195A	<i>cis</i> / 5- <i>epi-trans</i>	CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	
195J	<i>cis</i>	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	
209A		CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	6-OH
209J		C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	
211A	<i>cis</i>	CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	6-OH
211K		CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	Ring-OH
219A	alle vier Strukturen	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH=CH ₂	
219C		CH ₃	C ₅ H ₇	
219D		<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₂ C≡CH	
221B		C ₄ H ₇	C ₂ H ₅	
221C		CH ₃	C ₅ H ₉	
221D		<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₂ CH=CH ₂	
223F	<i>cis</i> / <i>trans</i> / 5- <i>epi-trans</i>	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	
223Q		CH ₃	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	
231E		CH ₃	(CH ₂) ₂ CH=CHC≡CH	
233C	<i>cis</i>	CH ₂ CH=CHCH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	
235N		CH ₃	CH ₂ CH=CHCH=CH ₂	6-OH
237U	<i>cis</i>	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₃ H ₇	
243A	<i>cis</i> / <i>trans</i> / 5- <i>epi-trans</i>	CH ₂ CH=CHC≡CH	CH ₂ CH=CH ₂	
245E	<i>cis</i>	CH ₂ CH=CHC≡CH	<i>n</i> -C ₃ H ₇	

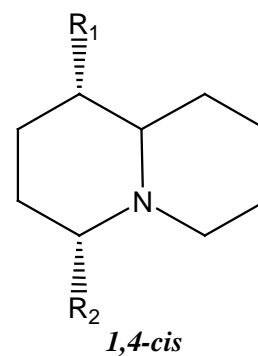
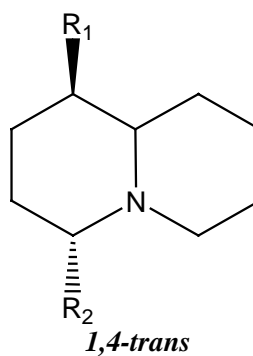
249D	<i>cis</i> / <i>trans</i>	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2$	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	
249E	<i>trans</i>	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2$	
251A		CH_3	$n\text{-C}_7\text{H}_{15}$	
253D	<i>trans</i>	$\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	
257A	<i>cis</i>	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{CH}$	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	
263R	<i>cis</i>	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}_2$	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	
267L	<i>cis</i>	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{CH}$	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{CH}$	
269AB	<i>cis</i> / <i>trans</i> / <i>5-epi-trans</i>	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{CH}$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	
269A	<i>trans</i>	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{CH}$	
269B	<i>trans</i>	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{CH}$	$(\text{CH}_2)_3\text{C}\equiv\text{CH}$	
271D	<i>cis</i> / <i>trans</i>	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_3\text{C}\equiv\text{CH}$	
iso-271D	<i>cis</i> / <i>trans</i> / <i>5-epi-trans</i>	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	
275B	<i>cis</i> / <i>2-epi-cis</i>	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2$	
293A		CH_3	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$	

Chinolizidine

4,6-Disubstituierte Quinolizidine



1,4-Disubstituierte Quinolizidine

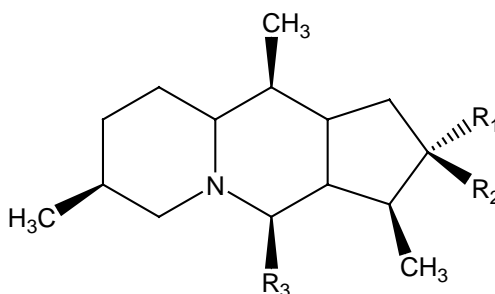
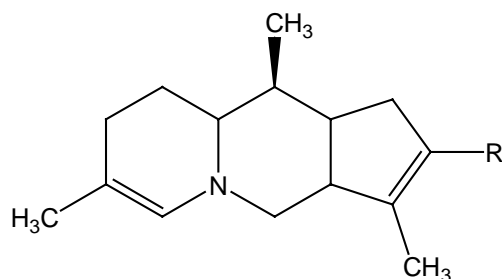


Funktionelle Reste R_1 und R_2 der 4,6-disubstituierten Quinolizidine (**4,6-Q**)

4,6-Q		R_1	R_2
195C	6Z,10E	CH_3	$n\text{-C}_3\text{H}_7$
223S		C_2H_5	$n\text{-C}_4\text{H}_9$
237I		$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_3\text{H}_7$
251Y	6Z,10E	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$
275I	6Z,10E	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2$
279H		C_5H_{11}	C_5H_{11}

Funktionelle Reste R₁ und R₂ der 1,4-disubstituierten Quinolizidine (**1,4-Q**)

1,4-Q		R ₁	R ₂
207I	1,4- <i>cis</i>	C ₂ H ₅	CH ₂ CH=CH ₂
211Q		C ₃ H ₇ O	CH ₃
217A		CH ₃	CH ₂ CH=CHC≡CH
219B		CH ₃	C ₅ H ₇
221X		C ₂ H ₅	C ₄ H ₇
231A	1,4- <i>trans</i>	C ₂ H ₅	CH ₂ CH=CHC≡CH
233A	1,4- <i>trans</i>	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃ C≡CH
233I		C ₄ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇
235U		C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃ CH=CH ₂
235W		C ₄ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇
237T		CH ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃
247D	1,4- <i>trans</i>	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₄ C≡CH
251AA		C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃
255B		(CH ₂) ₂ C≡CH	CH ₂ CH=CHC≡CH
257D	1,4- <i>trans</i>	(CH ₂) ₂ C≡CH	(CH ₂) ₃ C≡CH
259E		C ₄ H ₇	C ₅ H ₇
263H		CH ₃	(CH ₂) ₆ CH=CH ₂
265C		C ₄ H ₉ O (OH)	C ₄ H ₇
277H		CH ₃	(CH ₂) ₇ CH=CH ₂
279E		C ₄ H ₉ O (OH)	C ₅ H ₉
289F	1,4- <i>trans</i>	CH ₃	C ₉ H ₁₃ O (OH)
293L	1,4- <i>trans</i>	CH ₃	C ₉ H ₁₇ O (OH)
295E		<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ oder C ₄ H ₇ O	C ₄ H ₇ O ₂ oder C ₅ H ₁₁ O (OH)

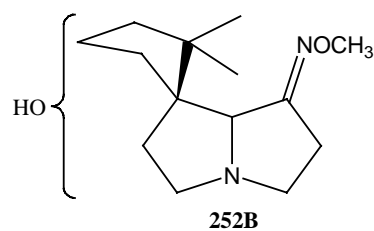
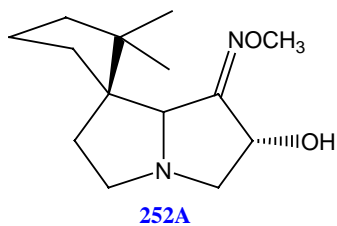
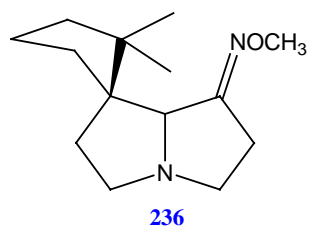
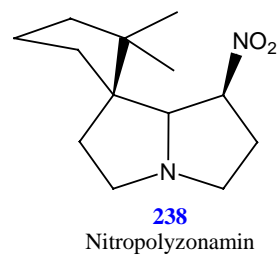
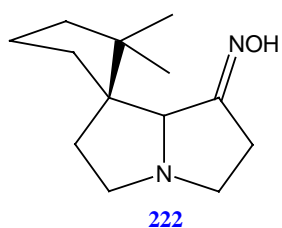
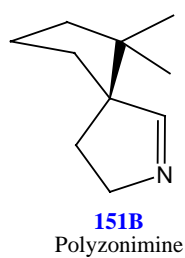
CyclopentaquinolizidineFunktioneller Rest R der Cyclopentaquinolizidine (**CPQ**)

CPQ	R
245A	CHO
247A	CH ₂ OH

Funktionelle Reste R₁, R₂ und R₃ der Cyclopentaquinolizidine (CPQ)

CPQ	R ₁	R ₂	R ₃
235H	CH ₃	H	H
249B	CHO	H	H
251F	CH ₂ OH	H	H
251F'	H	CH ₂ OH	H
251J	CH ₃	OH	H
265B	CH ₂ OH	H	CH ₃
279B	CH ₂ OH	H	C ₂ H ₅
279C	CH ₃	OH	C ₂ H ₅

Spiropyrrolizidine



Weitere Alkaloidklassen

